

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Кафедра онкологии факультета постдипломного образования

*Гаджиев Н.К., Рыбальченко В.А., Джалилов И.Б., Осетник В.К., Шкарупа Д.Д., Павлов Р.В.,
Захаренко А.А., Рева С.А., Семенякин И.В.*

Под редакцией проф. Петрова С.Б.

БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учебное пособие

Санкт-Петербург

2022

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ПСА – простатспецифический антиген

УЗИ – ультразвуковое исследование

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

МРТ – магнитно-резонансная компьютерная томография

мпМРТ - мультипараметрическая магнитно-резонансная компьютерная томография

КТ – компьютерная томография

ТУР – трансуретральная резекция

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
1. Анатомия предстательной железы.....	6
2. Простатспецифические маркеры.....	11
3. Скрининг рака предстательной железы.....	14
4. Методы визуализации рака предстательной железы.....	16
5. Виды биопсии предстательной железы.....	24
6. Трансректальная биопсия предстательной железы.....	27
6.1. Особенности подготовки пациента к биопсии простаты.....	27
6.2. Анестезия.....	28
6.3. Методика выполнения трансректальной биопсии простаты.....	31
7. Трансперинеальная биопсия предстательной железы.....	36
7.1. Анестезия.....	36
7.2. Методики выполнения трансперинеальной биопсии простаты.....	38
8. Патоморфологическое исследование.....	39
9. Осложнения биопсии предстательной железы и методы их профилактики...43	
9.1. Инфекционные осложнения биопсии простаты.....	43
9.2. Профилактика инфекционных осложнений биопсии простаты.....	44
9.3. Неинфекционные осложнения биопсии простаты.....	47
Заключение.....	49
Список литературы.....	51

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является одним из самых распространённых онкологических заболеваний у мужчин. В 2020 году в мире зарегистрировано более 1 414 000 новых случаев рака простаты, средний показатель заболеваемости составил 31 случай на 100 тысяч мужского населения. В Северной Европе отмечен самый высокий показатель заболеваемости по всем возрастам - 83 случая на 100 тысяч мужского населения, а самый низкий зафиксирован в Южно-Центральной Азии - 6,3 случая на 100 тысяч мужчин. В 2020 году в мире было зарегистрировано более 375 000 смертей, общая смертность составила 7,7 случаев на 100 тысяч мужского населения, при этом самый высокий показатель был в странах Карибского бассейна – 28 на 100 тысяч мужского населения, а самый низкий в Южно-Центральной Азии - 3,1 на 100 тысяч мужчин (Gandaglia G. et al., 2021).

В России за год выявляется около 40 тысяч новых случаев заболевания, а умирает ежегодно около 12 тысяч мужчин. Заболеваемость раком простаты на 100 тысяч мужского населения составляет 40,5 случаев. На конец 2018 года с диагнозом рак простаты под наблюдением находилось 220 264 больных (Аксель Е.М., 2019). В России доля злокачественных новообразований простаты в структуре общей онкологической заболеваемости у мужчин занимает второе место после рака легких и составляет 14,5%, при этом у 19% пациентов рак простаты выявляется на стадии метастазов (Каприн А.Д. и др., 2019).

Риск заболеть раком предстательной железы в течение жизни составляет 3,9%. У 40% мужчин в возрасте 60-70 лет выявляется клинически-незначимый рак предстательной железы, который лишь в 10% случаев переходит в клинически-значимый, при этом почти у 70% из этих больных он диагностируется на III-IV стадии (Пушкарь Д.Ю., 2015).

Семейный анамнез, расовая принадлежность и наследственные синдромы являются общепризнанными факторами риска рака предстательной железы.

Модифицируемые факторы риска могут влиять на развитие рака простаты, однако существует мало доказательств того, что профилактика, кроме ранней диагностики, может снизить риск смерти от этого заболевания.

Раннее и надежное выявление рака предстательной железы оказывает огромное влияние на успешное лечение пациентов. Европейское рандомизированное исследование скрининга рака простаты (ERSPC) показало значительное снижение смертности от рака простаты через 9 лет, 11 лет и 16 лет наблюдения. В то же время, гипердиагностика в 40-50% выявленных скринингом случаев приводит к чрезмерному лечению с последующими побочными эффектами - для предотвращения одной смерти от рака простаты необходимо обследовать 781 мужчину и прооперировать 48 пациентов (Schroder F.H., et al., 2014).

Биопсия простаты является основным методом диагностики, с помощью которого становится возможным установить рак предстательной железы. Полученные при биопсии данные не только влияют на выбор тактики лечения, но и используются для прогнозирования его эффективности – определения группы риска и прогрессирования заболевания, контроля над опухолью в программах активного наблюдения, а также на тактику терапевтического лечения в концепции мультимодального подхода (Koupparis A., et al., 2010; Wilt T.J., 2017).

Применение биопсии простаты по показаниям и правильная техника её выполнения делают эту процедуру безопасной для пациента при высокой диагностической и прогностической ценности.

1. АНАТОМИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Предстательная железа – непарный железисто-мышечный орган, расположенный в центральной части мужского малого таза. Размеры и форма предстательной железы у здоровых взрослых мужчин вариабельна: длина 3,2-4,5 см, ширина 3,5-5 см, толщина 1,7-2,5 см, масса 14-28 грамм. Она имеет форму усеченного конуса, циркулярно охватывает проксимальный отдел уретры, основанием тесно связана с шейкой мочевого пузыря гладкомышечными волокнами, а апикальной частью прилежит к диафрагме таза.

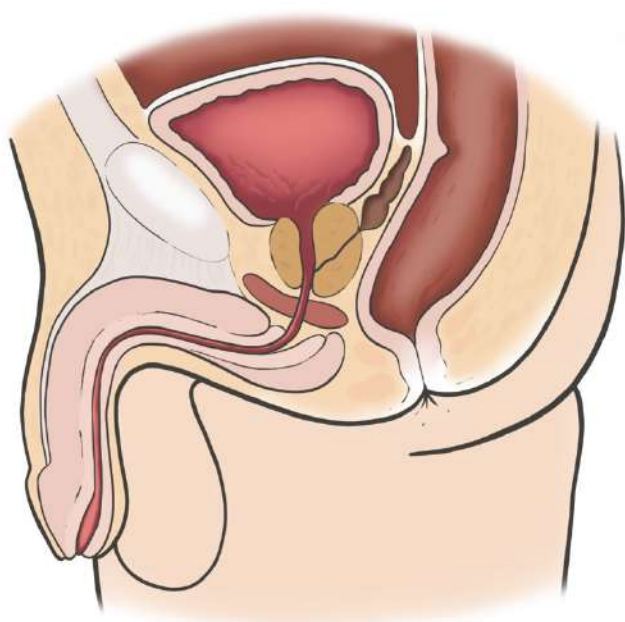


Рисунок 1. Топографическая анатомия предстательной железы.

Мочеиспускательный канал пронизывает предстательную железу сверху вниз, образуя на уровне семенного бугорка открытый кпереди угол, при этом основная масса ткани железы остается позади уретры. По бокам предстательная железа граничит с мышцами поднимающими задний проход, спереди отграничена от лобкового симфиза позадилонным пространством или пространством Ретциуса, сзади отделена от прямой кишки ректо-простатической фасцией или фасцией Денонвилье. Поперечной фасцией живота предстательная железа фиксирована к тазовой диафрагме, лонно-простатическими связками - к лобковым костям. По задней поверхности простаты расположены семенные пузырьки и семявыносящие протоки, которые проходя сквозь тело железы в косом направлении, открываются в просвет простатического отдела уретры через семенной бугорок (Синельников Р.Д. и др., 2009).

На всем протяжении, кроме места соприкосновения с дном мочевого пузыря и наружным сфинктером, предстательная железа покрыта плотной фиброзной капсулой, сформированной париетальной и висцеральной тазовыми фасциями. Париетальная фасция укрывает медиальные отделы мышц, поднимающих задний проход. Висцеральная фасция покрывает предстательную железу, мочевой пузырь и прямую кишку, вплетается в передний фиброзно-мышечный край простаты. Вдоль боковой стенки таза висцеральная и париетальная фасции срастаются, образуя сухожильную арку таза на протяжении от лонно-простатических связок до седалищных костей. Вместе с простатой в фасциальном футляре расположены рыхлая перипростатическая клетчатка и сосудисто-нервные сплетения (Кочкин А.Д., 2017).

Кровоснабжение предстательной железы осуществляется главным образом ветвями внутренней подвздошной артерии - нижними пузырными артериями и нижними прямокишечными артериями, а также за счет анастомозов из верхних прямокишечных, ветвей внутренней половой и запирающей артерий. У задней поверхности простаты сосуды образуют наружную артериальную сеть, из которой в ткань железы радиально распределяясь по межжелезистым промежуткам отходят мелкие питающие артерии. Венозный отток от предстательной железы осуществляется во внутреннюю подвздошную вену по одноименным венам через простатическое и мочепузырное венозные сплетения, которые анастомозируют с глубокой дорзальной веной полового члена, задними мошоночными венами и геморроидальным венозным сплетением. Отток лимфы происходит к внутренним и наружным подвздошным, гипогастральным, обтураторным и крестцовым группам лимфатических узлов. Иннервация простаты осуществляется чувствительными волокнами крестцовых спинномозговых нервов, парасимпатическими тазовыми нервами из крестцового сплетения и симпатическими нервными волокнами нижнего гипогастрального сплетения, образуя на поверхности железы предстательное нервное сплетение (Гайворонский И.В. и др., 2020).

Для объяснения клинической анатомии и патологии предстательной железы человека был предложен ряд моделей строения (Selman S.H., 2011). Так, Lowsley основывая своё анатомическое деление предстательной железы на уретральных протоках, формирующихся в эмбриональном и неонатальном периоде развития, пришел к выводу, что в простате имеется 5 долей (Lowsley O.S., 1912). Le Duc использовал аналогичный подход к определению анатомии с точки зрения рисунка протоков у взрослого человека и пришел к выводу, что простата состоит из 3 долей (Le Duc I.E., 1939). Franks разделил нормальную простату на концентрические области: наружную, подслизистую и слизистую (Franks L.M., 1954). McNeal разделил простату на зоны, а не на доли, на основании трех детерминант: вариации гистологических особенностей, топографии уретральных протоков и связи с уретрой и семявыносящими протоками (McNeal J.E., 1968).

Согласно модели долевого строения, выделяют боковые доли и перешеек предстательной железы (Привес М.Г., 1974). Правая и левая боковые доли представляют собой железисто-мышечную ткань, продуцирующую простатический секрет. Перешеек соединяет боковые доли спереди от уретры, состоит из соединительной ткани и гладких мышечных волокон. Железистую ткань простаты образуют многочисленные малые ветвистые железки, разделенные фиброзно-мышечной тканью, каждая из которых имеет собственный выводной проток. Выводные протоки, отдельно или соединяясь между собой попарно, открываются точечными отверстиями в желобоватых углублениях простатического отдела уретры по бокам от семенного бугорка. Консистенция предстательной железы здорового мужчины зависит от соотношения железистой и мышечной ткани: при преобладании железистой ткани имеет более мягкую и эластическую консистенцию, при преобладании мышечной или соединительной ткани – более плотную (Филиппова Е.А., 2008).

Современная модель зональной анатомии предполагает деление предстательной железы на четыре зоны: выделяют 3 железистые зоны (центральную, периферическую, транзиторную) и переднюю фибромускулярную

строму (McNeal J.E., 1981). Границы трех основных железистых областей определяются пространственным расположением по отношению к уретре и семявыносящим протокам, их гистологическим видом, а так же рентгенологическими и молекулярными различиями. Установить принадлежность выбранного участка предстательной железы к определенной зоне возможно только на основании анатомических ориентиров – чёткой границы между ними не существует. Периферическая зона составляет около 65% массы простаты, охватывает заднюю и боковую области предстательной железы. Центральная зона занимает 30% предстательной железы, представляет собой участок конусовидной формы, окружающий семявыносящие протоки от семенных пузырьков до места выхода в уретру. Транзиторная зона составляет всего 5% железы, располагается по центру и имеет клиновидную форму, окружая уретру от нижнего края внутреннего сфинктера до верхней части семенного бугорка. Передняя фибромускулярная строма рассматривается как клиновидный стромальный барьер, занимающий большую часть переднемедиальной ткани простаты от апекса до основания (McNeal J.E., 1981; Fine S.W. et al., 2012).

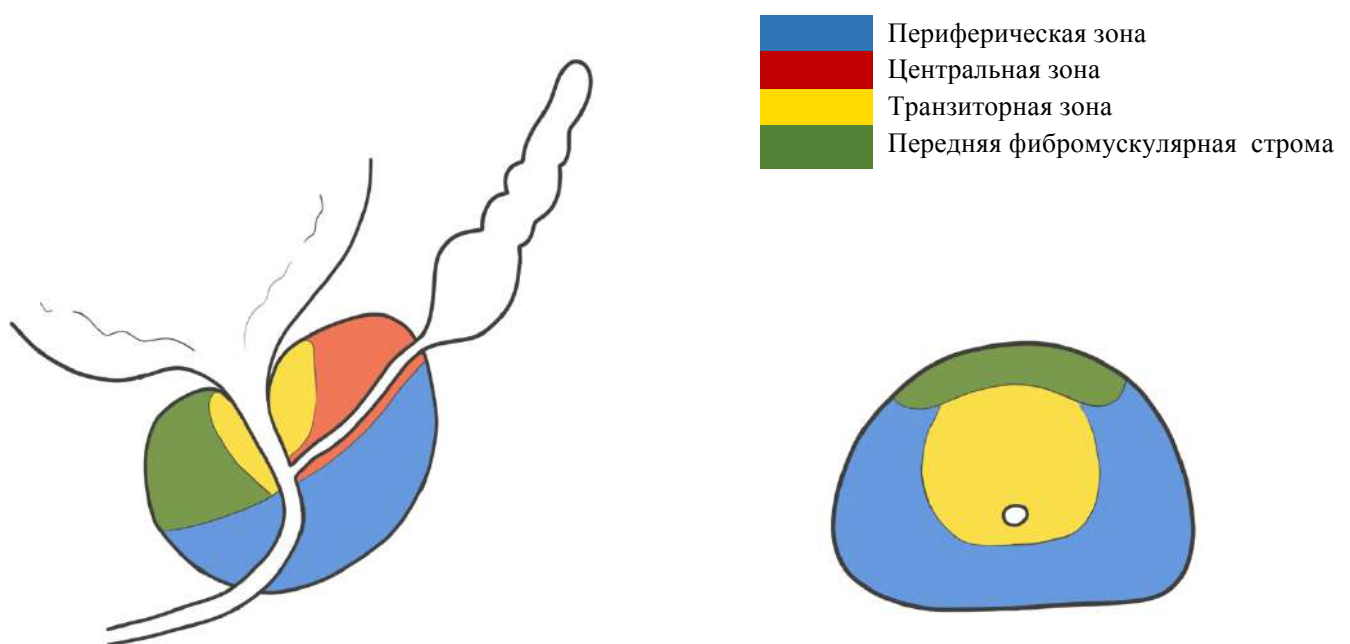


Рисунок 2. Зональная анатомия предстательной железы.

В каждой зоне рак предстательной железы развивается с различной частотой, при этом нет зависимости частоты от массы железистой ткани в ней. В периферической зоне возникает около 70% аденокарцином - наиболее частой локализацией являются задняя и задне-боковая поверхности простаты, опухоль склонна к прорастанию в перипростатические мягкие ткани по перинеуральным пространствам. В центральной зоне образуется 5-10% случаев рака предстательной железы, однако он характеризуется агрессивным инфильтративным ростом опухоли в соседние области. В транзиторной зоне частота возникновения опухоли составляет около 20%, экстрапростатическое распространение чаще происходит по передней поверхности простаты, крайне редко – в периферическую зону (Лаптева Т.О., 2019).

В железистой ткани предстательной железы можно выделить 3 типа клеток: люминальный (~60%, участвуют в секреции семенной жидкости), базальный (~40%, поддерживают структурную целостность простатических протоков) и нейроэндокринный (~1%, роль четко не определена). Клеточными составляющими стромального отдела предстательной железы являются фибробласты и миофибробласты, а так же эндотелиальные и иммунные клетки, которые встроены во внеклеточный матрикс. В периферической зоне эпителий обычного размера, редкая строма и большая плотность нервов. Ткань транзиторной зоны имеет хорошо дифференцированный эпителий разной высоты с прозрачной цитоплазмой и плотную строму. Эпителиальные клетки центральной зоны имеют более непрозрачную и зернистую цитоплазму с более крупными ядрами (McNeal J.E. et al., 1988).

Опухоли простаты в каждой зоне демонстрируют различные морфологические особенности, напоминающие строение нетрансформированных зон простаты. Опухоли периферической зоны, как правило, состоят из маленьких округлых или неправильных по форме ацинусов и имеют инфильтративный характер роста. Злокачественная ткань транзиторной зоны имеет характерную морфологию из хорошо дифференцированных столбчатых клеток с прозрачной

или бледно-розовой цитоплазмой, которые выстилают железы и растут в виде узлов. Примечательно, что опухоли транзиторной зоны имеют более низкий балл по Глиссону, чем опухоли периферической зоны, однако имеют худший прогноз. Опухоли центральной зоны обладают схожей морфологию с опухолями периферической зоны, но отличаются высокой агрессивностью и имеют особый путь распространения - инвазия семенных пузырьков через семявыносящие протоки (Ali A. et al., 2021).

2. ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Простатспецифический антиген (ПСА) – наиболее часто используемый органоспецифический маркер в диагностике заболеваний предстательной железы. Он представляет собой гликопротеин – сериновую протеазу, который вырабатывается эпителиальными клетками предстательной железы и разжижает семенную жидкость. Большая часть ПСА выводится с семенной жидкостью, оставшаяся - циркулирует в крови в виде связанной с альфа-1-химотрипсином и в виде свободной фракций (Catalona W.J., et al., 1994). Несмотря на то, что маркер не является опухолеспецифическим, существует связь между частотой выявления рака простаты при биопсии и уровнем общего ПСА – чем выше уровень, тем более вероятно наличие рака предстательной железы (Таблица 1). В то же время, низкий уровень ПСА не исключает наличие рака предстательной железы. В настоящее время нет убедительных данных, которые могли бы установить оптимальное пороговое значение ПСА для выявления непальпируемого клинически-значимого рака предстательной железы (Prostate cancer prevention trial, EAU, 2019).

Таблица 1. Выявляемость рака предстательной железы в зависимости от уровня ПСА (Prostate cancer prevention trial, EAU, 2019).

ПСА, нг/мл	Риск рака простаты	Риск верификации умеренно-низкодифференцированной опухоли
0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

Для повышения диагностической эффективности у пациентов с уровнем ПСА, находящимся в «серой зоне» от 2 до 10 нг/мл и отсутствием изменений на пальцевом ректальном исследовании, используется ряд дополнительных индексов-суррогатов, производных и изоформ ПСА (Абоян А.И. и др., 2021). Наиболее часто используемые из них приведены ниже.

Плотность ПСА – расчетный показатель, определяемый как отношение общего ПСА в сыворотке крови к объему предстательной железы по данным ТРУЗИ. Плотность ПСА выше 0,15 нг/мл/см³ с большой вероятностью свидетельствует о наличии рака предстательной железы (Щербина О.В. и др., 2005).

Соотношение «Свободный ПСА/Общий ПСА» - наиболее широко используемый в клинической практике показатель для дифференциальной диагностики рака предстательной железы с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. При соотношении менее 0,1 рак простаты выявляется при биопсии у 56% мужчин, при соотношении более 0,25 - у 8% мужчин (Schroder F.H., 2008).

Скорость прироста ПСА и время удвоения ПСА – увеличение уровня ПСА сыворотки крови с течением времени. Показатели не дают дополнительной

прогностической информации к уровню ПСА при первичной диагностике, используются только у пациентов уже получивших лечение по поводу рака предстательной железы (Arlen P.M. et al., 2008).

Индекс здоровья простаты – комплекс показателей, объединённых расчетной формулой, отражающей динамические изменения разных фракций ПСА при наличии рака предстательной железы (-2проПСА, свободный ПСА, общий ПСА). Индекс здоровья простаты имеет более высокую специфичность в сравнении с другими тестами, а так же отражает степень агрессивности опухоли - при величине 0-21 вероятность рака предстательной железы составляет 9%, при 21-40 – 21%, выше 40 – 45% (Van Neste L. et al., 2016).

4К (4Kscore) – комбинированный тест, который учитывает уровень четырёх разных калликреиновых маркеров (ПСА общий, ПСА свободный, ПСА интактный и калликреин-2(hK2)) в сочетании с возрастом и данными пальцевого ректального исследования. При показателе 4Kscore менее 7,5% - низкий риск выявления рака предстательной железы, от 7,5 до 19% - средний риск, от 20% и выше – высокий риск (Opko Health Lab.). Для пациентов с уровнем ПСА более 3 нг/мл данный тест позволяет уменьшить количество ненужных биопсий на 88,6% (Vickers A., et al., 2010)

ПСА-3 – простатспецифическая неcodирующая мРНК, определяемая в осадке мочи и эякуляте после массажа предстательной железы. Повышение уровня ПСА-3 более 60 с высокой вероятностью свидетельствует о наличии рака простаты, при этом показатель не зависит от объема предстательной железы или простатита. Данные об эффективности применения ПСА-3 с целью выявления первичного клинически-значимого рака и прогнозирования агрессивности опухоли при активном наблюдении противоречивы, поэтому основным показанием для выполнения данного теста является решение вопроса о необходимости повторной биопсии у мужчин с отрицательным результатом первичной биопсии предстательной железы (Wei J.T. et al., 2014).

Соотношение лимфоцитов и моноцитов - независимый предиктор клинически значимого рака предстательной железы, характеризующийся снижением показателя отношения лимфоцитов к моноцитам в клиническом анализе крови (Min C.C. et al., 2021).

3. СКРИНИНГ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Существует 2 основные стратегии раннего выявления рака предстательной железы - популяционный скрининг, реализуемый национальными программами Министерства здравоохранения Российской Федерации, и ранняя диагностика рака предстательной железы, проводимая по желанию пациента. Целью обеих стратегий является снижение смертности от рака предстательной железы и сохранение качества жизни, выраженное в увеличении продолжительности жизни с поправкой на качество жизни.

Данные крупных рандомизированных контролируемых исследований подтверждают благотворное влияние ПСА-тестирования на раннее выявление рака простаты. В Европейском рандомизированном исследовании скрининга рака предстательной железы, включившим 162 тысячи мужчин в возрастной группе 55-69 лет, скрининг ПСА снизил смертность от рака предстательной железы на 20% через 16 лет наблюдения (ERSPC, 2014). В то же время, в группе раннего скрининга с 40 лет в 2,4 раза чаще выполнялась биопсия простаты и в 2,2 раза чаще выявляли рак, но среди них не было ни одного случая агрессивного рака с показателем Глисона больше 7, при этом уровень смертности существенно не отличался (Weight C.J. et al, 2020).

В Российской Федерации с 01.07.2021 действует приказ МЗ 404н от 27.04.2021 о скрининге злокачественных новообразований предстательной железы, согласно которому рекомендовано определение ПСА всем мужчинам в возрасте 45, 50, 55, 60, 64 лет.

Для предотвращения гипердиагностики и гиперлечения, Европейская ассоциация урологов в 2021 году представила рекомендации по скринингу рака предстательной железы с учетом распределения по группам риска.

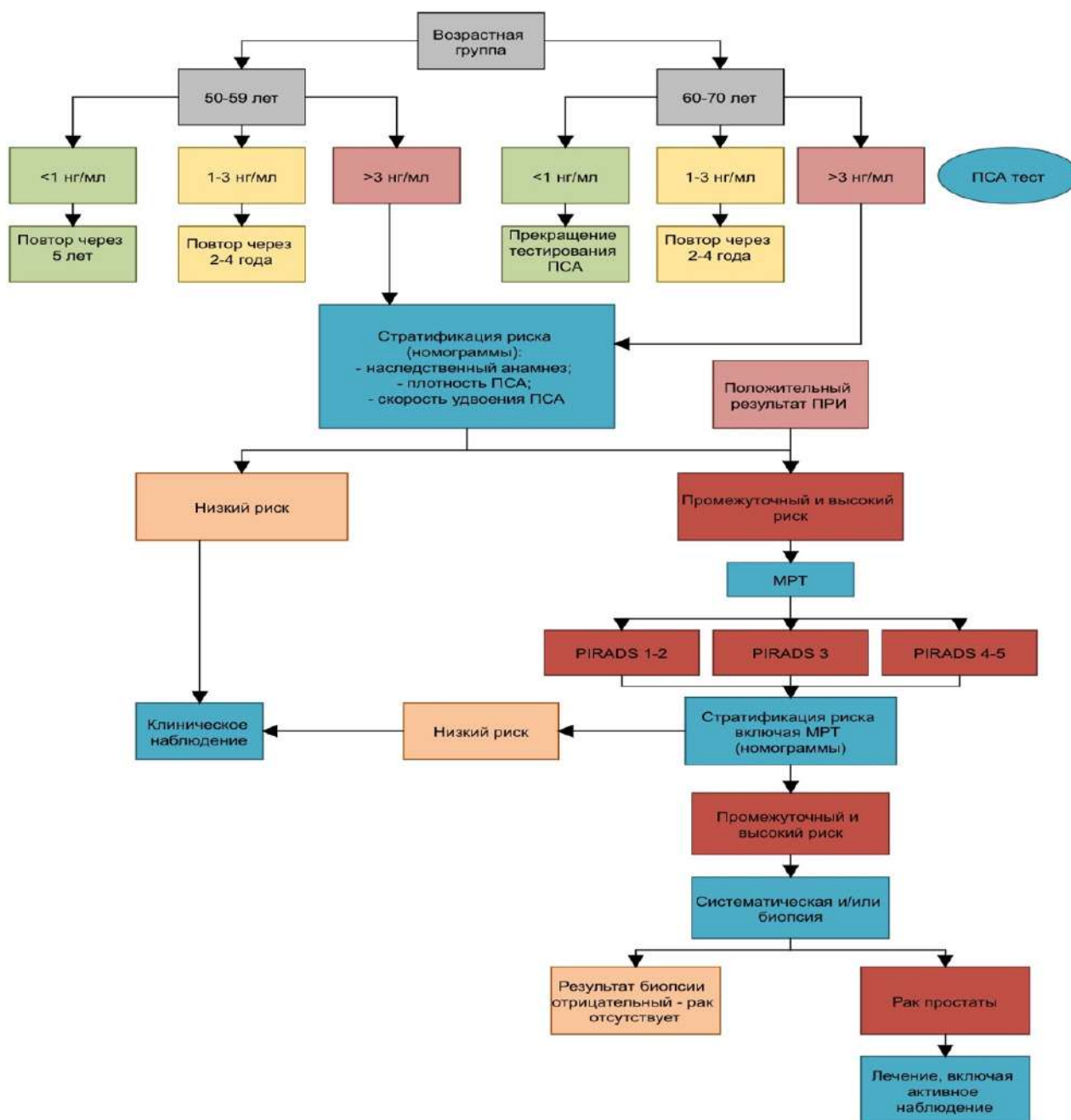


Рисунок 3. Скрининг рака предстательной железы в зависимости от группы риска (EAU, 2021).

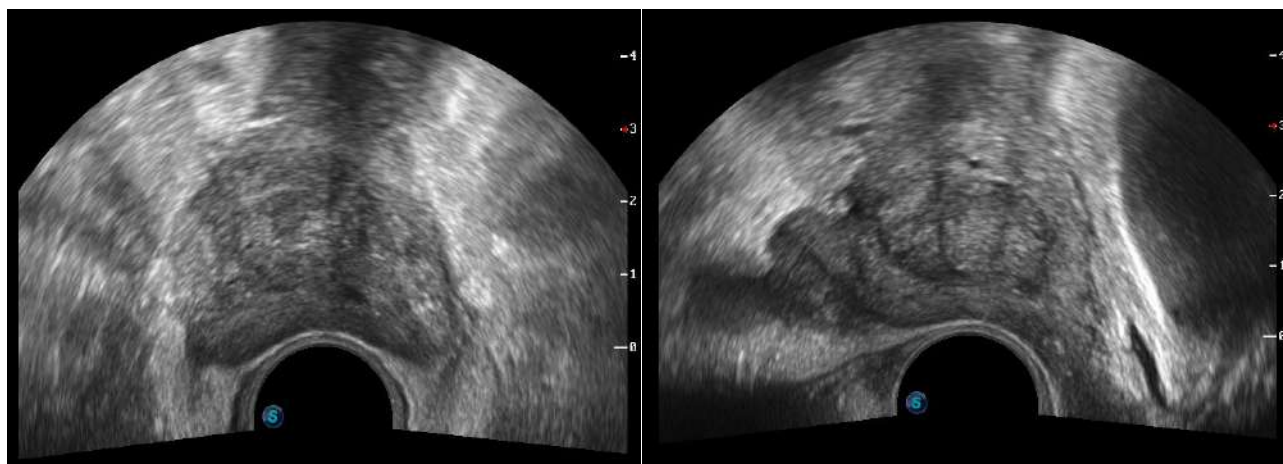
При уровне ПСА менее 1 нг/мл мужчинам возрасте 50-59 лет рекомендуется повторить анализ через 5 лет, в возрасте 60-70 лет – дальнейшее наблюдение не требуется. Всем мужчинам с уровнем ПСА от 1 до 3 нг/мл рекомендован контроль анализа каждые 2-4 года. В случае повышения ПСА более 3 нг/мл – необходима

стратификация по группам риска в зависимости от семейного анамнеза, плотности ПСА, скорости удвоения ПСА. В группе низкого риска можно обойтись без МРТ предстательной железы и продолжить клиническое наблюдение. В группе промежуточного и высокого риска обязательно выполнение мультипараметрической МРТ с оценкой изменения по критериям PI-RADS: при выявлении очагов PI-RADS 1-2 во избежание гипердиагностики клинически-незначимого рака рекомендовано наблюдение, в случае выявления очагов PI-RADS 3-5 показано выполнение системной или таргетной биопсии предстательной железы (EAU, 2021).

4. МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пальцевое ректальное исследование является одним из основных методов обследования при подозрении на рак предстательной железы и позволяет выявить опухолевые узлы объемом более 0,2 мл. Оно проводится в различных положениях пациента: в коленно-локтевом положении, лёжа на боку с согнутыми в тазобедренных и коленных суставах нижними конечностями или на гинекологическом кресле в литотомической позиции. Результаты исследования зависят от опыта врача - если пальцевое ректальное исследование выполняется врачом амбулаторного звена, то чувствительность и специфичность составляет менее 60% (Naji L. et al. 2018). Рак предстательной железы выявляется при пальцевом ректальном исследовании только у 18% больных, однако более чем в 50% случаев изменения коррелируют с риском клинически-значимого рака простаты. Выполнение пальцевого ректального исследования у бессимптомных мужчин позволяет выявить рак предстательной железы в 0,1-4% случаев, а в связи с низкой информативностью при ПСА 3-3,9 нг/мл – не рекомендовано к использованию в качестве скринингового теста (Soronen V. et al. 2021).

Трансректальное ультразвуковое исследование в серошкальном режиме широко применяется в диагностике заболеваний предстательной железы, в том числе используется для выявления рака простаты и навигации во время биопсии предстательной железы. Это исследование позволяет оценить структуру и визуализировать анатомические зоны органа: центральная зона имеет более низкую эхогенность относительно периферической, при этом очаги рака выглядят как гипоэхогенные участки в периферических отделах простаты. Однако, чувствительность и специфичность трансректального ультразвукового исследования составляет соответственно 50,87% и 91,93%, при этом качество ультразвукового исследования во многом зависит от квалификации специалиста, который интерпретирует результаты. Трансректальное ультразвуковое исследование не позволяет определить рак предстательной железы с достаточной достоверностью, поэтому не рекомендовано как метод исследования перед биопсией простаты при подозрении на злокачественное новообразование (Marčić A. et al., 2010; Le J.D. et al., 2015).



Аксиальная проекция

Сагиттальная проекция

Рисунок 4. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы.

Дополнительными методами ультразвуковой визуализации являются ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования, гистосканирование, эластография, ультразвуковое исследование высокого разрешения. Дополнительные методики не включены в стандарт обследования

при подозрении на рак предстательной железы, находятся в стадии исследований и не рекомендованы для рутинного применения (Сосновский Н.В. и др., 2016).

Магнитно-резонансная томография органов малого таза – основной метод уточняющей диагностики, позволяющий определить точную локализацию опухоли, степень местного распространения и поражение тазовых лимфатических узлов. Протокол, в котором вместе со стандартными МРТ последовательностями используются диффузно-взвешенные изображения и динамическая МРТ с внутривенным контрастным усилением, называется мультипараметрической магнитно-резонансной томографией. Для определения вероятности наличия клинически значимого рака предстательной железы при интерпретации результатов исследования используется система оценки PI-RADS v2.0 (Prostate Imaging Reporting and Data System), обновлённая в 2019 году. Риск наличия злокачественной опухоли простаты при использовании данной классификации оценивается в баллах (Таблица 2).

Таблица 2. Риск наличия рака предстательной железы в баллах PI-RADS v2.0

1 балл	очень низкая вероятность	
2 балла	низкая вероятность	15,7%
3 балла	подозрение на рак	33,1%
4 балла	вероятно наличие рака	70,5%
5 баллов	высокая вероятность рака	90,7%

В зависимости от результатов исследования, в комплексе с клиническими и лабораторными данными определяются показания для выполнения первичной или повторной биопсии простаты: 1-2 балла – выполнение биопсии не рекомендуется; 3 балла и выше – рекомендовано выполнение системной и таргетной биопсии (при первичной биопсии) или только таргетной (при повторной биопсии, не менее 3 биоптатов из каждого очага) (Bryk D.J., et al., 2017; Bratan F., et al. 2013).

Оценка очагов периферической зоны на T2ВИ в баллах:

- 1 – Норма;
- 2 – Линейные и клиновидные нечеткие участки;
- 3 – Неравномерный сигнал, нечеткие контуры, округлый очаг умеренной интенсивности;
- 4 – Очерченная, гомогенно низкоинтенсивная ограниченная простатой масса, размером < 15 мм;
- 5 – То же, что и 4, но более 15 мм или с выходом за контуры органа.

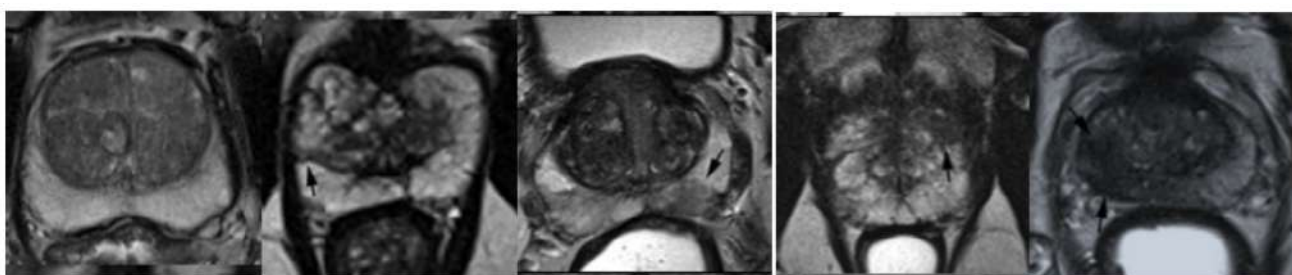


Рисунок 5. Очаги периферической зоны на T2ВИ: от 1 до 5 баллов слева направо (Бекбосынов Н.Н., 2016).

Оценка очагов транзиторной зоны на T2ВИ в баллах:

- 1 – Норма;
- 2 – Доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- 3 – Нечеткость контуров узлов, не подходит под 2, 4, 5;
- 4 – Чечевицеобразный участок гипоинтенсивного сигнала < 15 мм;
- 5 – То же, что и 4, но более 15 мм или с выходом за контуры органа.

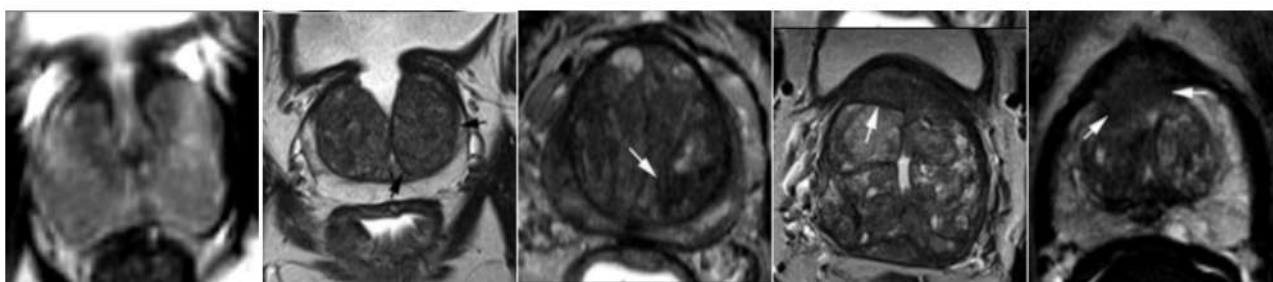


Рисунок 6. Очаги транзиторной зоны на T2ВИ: от 1 до 5 баллов слева направо (Бекбосынов Н.Н., 2016).

Оценка очагов периферической зоны на DWI в баллах:

- 1 – Норма;
- 2 – Нечеткая гипоинтенсивность ADC;
- 3 - Фокально-гипоинтенсивная зона ADC и изо/высоконтинтенсивная DWI;
- 4 - Фокальная гипоинтенсивная зона ADC и гиперинтенсивная DWI < 15 мм;
- 5 -То же, что и 4, но более 15 мм или с выходом за контуры органа.

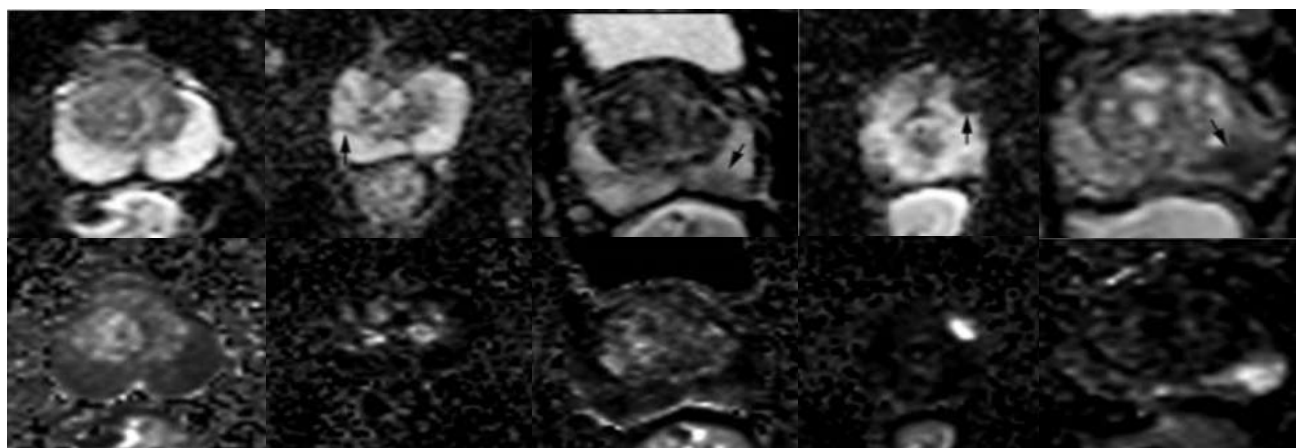


Рисунок 7. Очаги периферической зоны на DWI: от 1 до 5 баллов слева направо (Бекбосынов Н.Н., 2016).

Оценка очагов транзиторной зоны на DWI в баллах:

- 1 – Норма;
- 2 – Нечеткая гипоинтенсивность ADC;
- 3 – Фокально-гипоинтенсивная зона ADC и изо/высоконтинтенсивная DWI;
- 4 – Фокальная гипоинтенсивная зона ADC и гиперинтенсивная DWI < 15 мм;
- 5 - То же, что и 4, но более 15 мм или с выходом за контуры органа

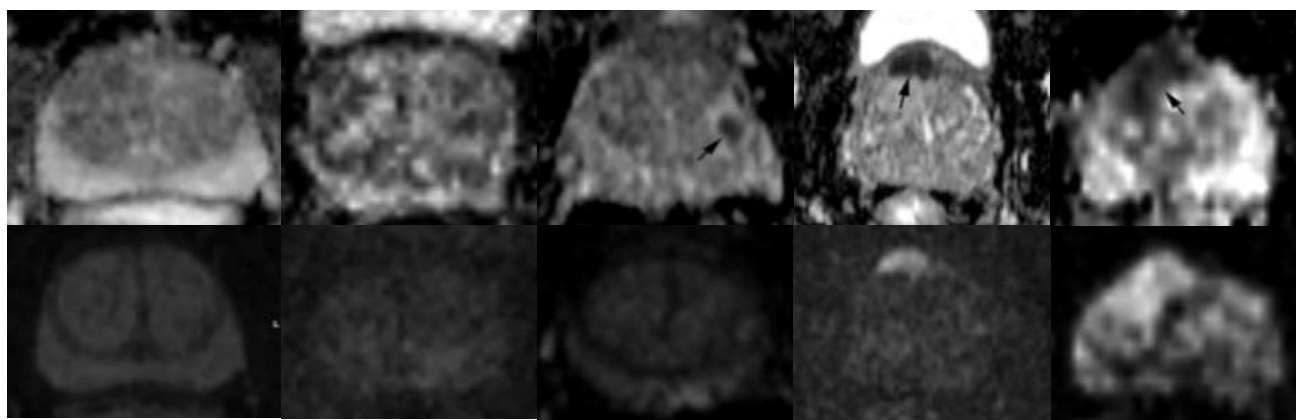


Рисунок 8. Очаги транзиторной зоны на DWI: от 1 до 5 баллов слева направо (Бекбосынов Н.Н., 2016).

Оценка очагов при МРТ с контрастированием:

- Отрицательный результат - нет раннего контрастирования или диффузное накопление без корреляции с T2/DWI/ADC;
- Положительный результат - фокальное быстрое контрастирование и корреляция с T2/DWI/ADC.

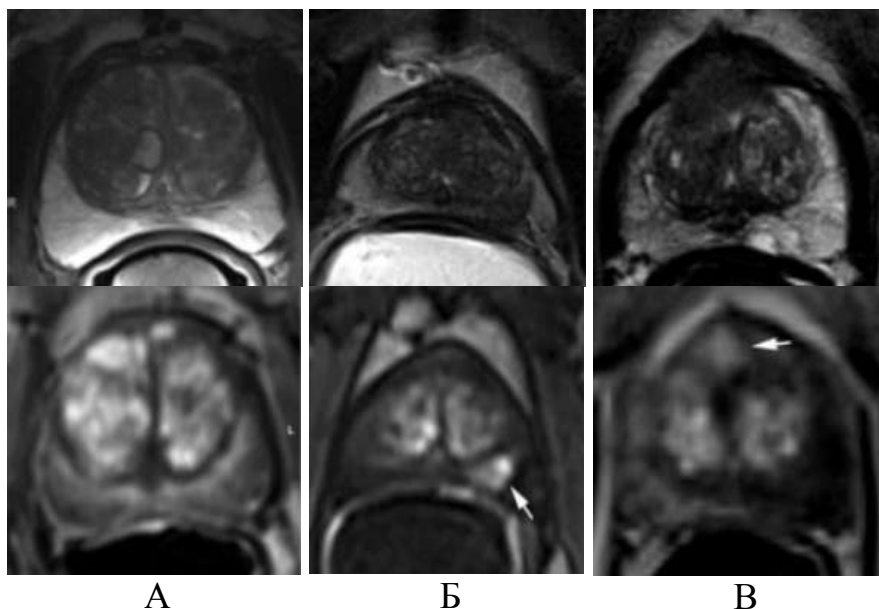


Рисунок 9. Очаги транзитной зоны на МРТ с контрастированием: А – очагов нет, Б – очаг в периферической зоне, В – очаг в транзитной зоне (Бекбосынов Н.Н., 2016).

При интерпретации результатов мпМРТ с оценкой по критериям PI-RADS суммируются баллы всех режимов исследования по каждому очагу, после чего выставляется окончательный балл (Таблица 3).

Таблица 3. Подсчет окончательного балла PI-RADS v2.0.

PI-RADS	Определение	Общий балл T2+DWI+DCE	Общий балл T2+DWI+DCE+MRS
1	Скорее доброкачественное	3, 4	4, 5
2	Вероятно доброкачественное	5, 6	6-8
3	Неопределенное	7-9	9-12
4	Вероятно злокачественное	10-12	13-16
5	Наиболее вероятно злокачественное	13-15	17-20

Результаты проведенных исследований показали высокую диагностическую ценность мпМРТ в раннем выявлении клинически значимых форм рака предстательной железы и уменьшение расхождений в толковании результатов исследования. Чувствительность и специфичность мультипараметрической магнитно-резонансной томографии с использованием системы PI-RADS v2 составляет 82% и 82% соответственно (Lin W.C. et al., 2016). Благодаря своей высокой эффективности, мпМРТ является не только рекомендованным методом исследования перед выполнением повторной биопсии, но и позволяет использовать её для оптимизации первичной биопсии у пациентов с подозрением на рак предстательной железы (Kasel-Seibert M. et al., 2016; Mendhiratta N. et al., 2015; Bjurlin M. et al., 2013).

Использование мпМРТ вместе с предоперационными номограммами CAPRA, MSKCC и Partin повышает диагностическую точность прогноза рака предстательной железы (Sandeman K., et al., 2020).

Искусственный интеллект для ранней диагностики рака предстательной железы с использованием магнитно-резонансных изображений, помеченных гистопатологической информацией - это полностью автоматизированная система для оценки уровня риска рака простаты, которая повышает точность оценки рака простаты по шкале PI-RADS. Он интегрирует дополнительную информацию из протокола биопсии и улучшает прогнозирование сверх того, что возможно при использовании только МР-изображений, при этом не требует ручной сегментации для тестирования новых изображений и может быть внедрен в клиническую практику, предоставляя простую платформу для использования, не требующую сложных вычислительных знаний (Khosravi P. et al., 2021).

Компьютерная томография предстательной железы – метод исследования с низкой чувствительностью для первичного выявления и малой точностью для местного стадирования рака предстательной железы. По данным КТ невозможно отдифференцировать внутрипростатическую анатомию и капсулу простаты, различить доброкачественные и злокачественные аномалии

предстательной железы. Использование КТ предпочтительно для выявления отдаленных изменений у пациентов с высоким риском метастазирования. Однако, очаговое увеличение периферической зоны в виде массива в венозной фазе КТ может являться специфичным и прогностически значимым для клинически-значимого рака предстательной железы (Glazer D.I., et al., 2014).

Для отдельных групп пациентов в качестве дополнительного источника информации при принятии решения о выполнении биопсии предстательной железы возможно использование различных калькуляторов риска развития рака предстательной железы и номограмм – специфических программ, способствующих комплексной оценке клинических показателей:

- The Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator (PCPTRC) - наиболее часто используемый калькулятор, разработанный в 2006 году для расчёта вероятности наличия рака предстательной железы на основании уровня ПСА, результатов пальцевого ректального исследования, возраста, этнической принадлежности, семейного анамнеза рака предстательной железы и результатов предшествовавших биопсий. В 2014 году калькулятор был обновлен до PCPTRC 2.0: дополнительное включение в математическую модель уровня свободного ПСА значительно улучшило прогнозирование рака простаты высокой степени злокачественности (Ankerst D.P. et al, 2014);

- Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Prostaatkanker (SWOP);

- European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC);

- Prostate Biopsy Collaborative Group (PBCG).

Каждый из калькуляторов является экспертной системой и в конце теста предлагает заключение в виде шкалы оценки риска наличия рака предстательной железы при заданных условиях (Каприн А.Д., 2018).

5. ВИДЫ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Биопсия предстательной железы является завершающим этапом первичной диагностики рака предстательной железы и основным аргументом при выборе тактики лечения. Широкое распространение она получила после появления высокоскоростных устройств для выполнения биопсии, состоящих из биопсийного пистолета и специальной биопсийной иглы.

По порядку назначения, биопсия предстательной железы может быть первичной и повторной.

По виду доступа:

- трансректальная – из просвета прямой кишки;
- трансперинеальная – через кожу промежности.

По способу контроля иглы:

- под контролем пальца;
- под контролем ультразвукового исследования (ТРУЗИ);
- под контролем магнитно-резонансной томографии (когнитивная МРТ/ТРУЗИ fusion-биопсия, программно-управляемая МРТ/ТРУЗИ fusion-биопсия, прямая МР-направленная биопсия (Куплевацкий В.И. и др., 2016)).

По количеству биопсийных точек:

- секстантная – 6 столбиков ткани (по 3 из каждой доли);
- расширенная – 8-18 столбиков (по 4-9 из каждой доли);
- сатурационная – более 24 столбиков (более 12 из каждой доли).

По локализации биопсийных точек:

- системная – из различных зон предстательной железы;
- таргетная – непосредственно из выявленных патологических очагов.

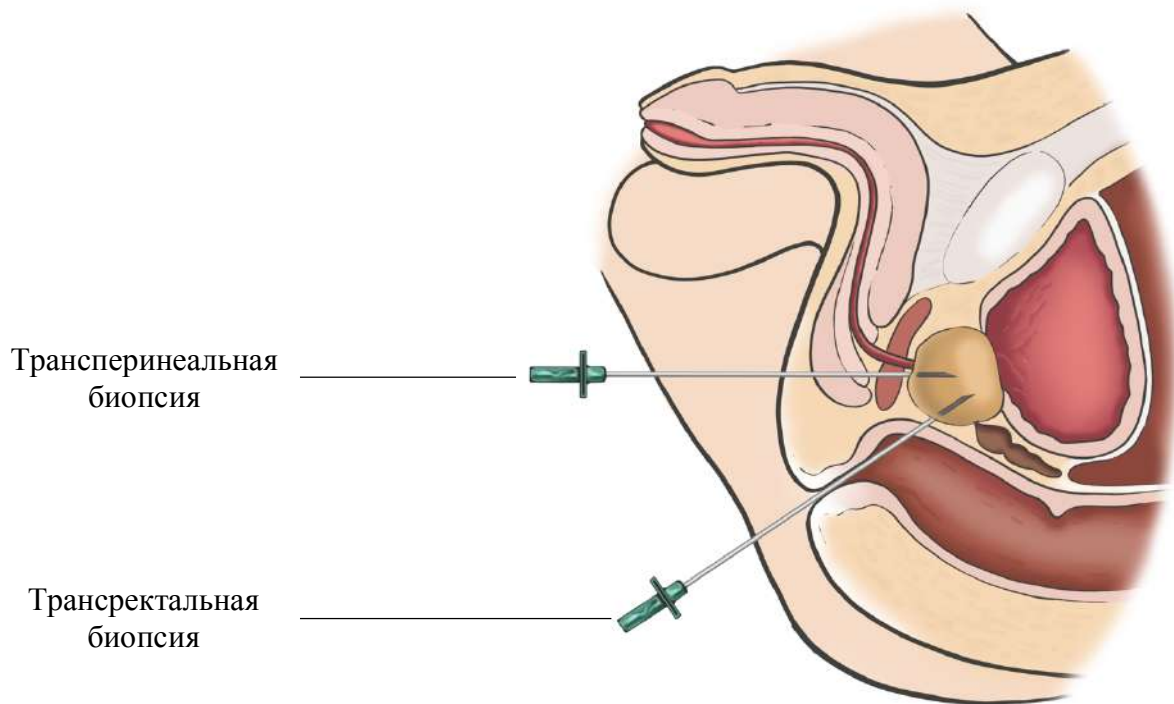


Рисунок 10. Виды доступа при выполнении биопсии предстательной железы: трансректальный и трансперинеальный.

Показания к первичной биопсии предстательной железы (Клинические рекомендации EAU, 2021; РООУ, 2021; AOP, 2020):

- уровень общего ПСА более 3 нг/мл в двух последовательных анализах с интервалом в несколько недель при стандартных условиях с использованием того же диагностического метода выполненные в одной и той же лаборатории;
- подозрительный участок в предстательной железе при пальцевом ректальном исследовании;

Показания к повторной биопсии предстательной железы (Клинические рекомендации EAU, 2021; РООУ, 2021; AOP, 2020):

- растущий и/или стабильно высокий уровень ПСА (более 3 нг/мл);
- изменения, выявляемые в результате пальцевого ректального исследования – риск 5-30%;
- мелкоацинарная атипическая пролиферация (ASAP) – риск 31-40%;

- множественные очаги простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ПИН в 3 и более биоптатах) – риск около 30%;
- наличие атипичных желез, прилежащих к очагам простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени – риск 50%;
- положительный результат мпМРТ малого таза PI-RADS 3-5 (при отрицательном результате мпМРТ – PI-RADS \leq 2, но сохраняющемся подозрении на рак предстательной железы - возможно выполнение системной биопсии после получения информированного согласия пациента);
- внутрипротоковая карцинома в качестве единственной патологии при предыдущей биопсии - риск сопутствующего рака предстательной железы высокой степени злокачественности более 90%.

Сроки проведения повторной биопсии не регламентированы и составляют от 3-6 недель до 3-6 месяцев. Количество повторных биопсий не ограничено, при этом выявляемость рака предстательной железы при второй биопсии – 19%, третьей – 8%, четвертой - 7%. Частота выявления рака предстательной железы при выполнении повторной сатурационной биопсии более чем из 24 точек составляет 30-43% (Клинические рекомендации РООУ, 2021; АОР, 2020).

Показания к сатурационной биопсии простаты (Садченко А.В. и др., 2013):

- отрицательный результат биопсии в анамнезе, но сохраняющееся подозрение на рак предстательной железы;
- мультифокальная простатическая интраэпителиальная неоплазия;
- мультифокальная атипическая мелкоацинарная пролиферация.

Показания к выполнению таргетной биопсии простаты (К. Chan Кyo, 2015):

- высокая вероятность клинически-значимого рака простаты при отрицательном результате системной биопсии под контролем ТРУЗИ с или без сочетания с МРТ;
- сохраняющееся повышение ПСА и подозрительные очаги по данным мпМРТ органов малого таза без предшествующей биопсии в анамнезе;
- рецидив после проведения лучевой терапии;
- активное наблюдение.

Проведение диагностической трансуретральной резекции предстательной железы вместо повторной биопсии не рекомендовано, так как частота выявления рака не превышает 8%, что свидетельствует о неэффективности метода (Zigeuner R., et al., 2003).

6. ТРАНСРЕКТАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

6.1. Особенности подготовки пациента к биопсии простаты

До выполнения биопсии предстательной железы рекомендуется отмена пероральной антикоагулянтной терапии. В случае высокого риска сердечно-сосудистых осложнений возможно выполнение биопсии на фоне терапии низкомолекулярными гепаринами в условиях круглосуточного стационара. Отмена препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, не влияет на частоту геморрагических осложнений (Giannarini et al., 2007).

За 3 дня до биопсии рекомендуется прекратить прием нестероидных противовоспалительных препаратов – ибупрофена, фенилбутазона, диклофенака, так как они замедляют агрегацию тромбоцитов. При отсутствии осложнений, возобновление терапии возможно на 2-3 сутки после процедуры (Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., 2010).

Пациентам с факторами риска септических осложнений (приём антибактериальных препаратов до биопсии, объем простаты более 75 см³, сахарный диабет, наличие цистостомы или постоянного уретрального катетера, длительный приём стероидных гормональных препаратов, иммунодефицитные состояния и нарушения мочеиспускания) перед трансректальной биопсией предстательной железы, заранее рекомендуется выполнить посев культуры кала с определением чувствительности к антибиотикам с целью последующего проведения целевой антибактериальной профилактики (Roberts M.J., et al., 2017).

Подготовка прямой кишки повидон-йодом ассоциирована со значительным снижением числа инфекционных осложнений. Механическая подготовка

кишечника солевыми слабительными препаратами и очистительными клизмами накануне биопсии простаты не требуется, так как не даёт преимуществ в снижении частоты инфекционных осложнений. Однако, наличие каловых масс в прямой кишке может создать технические сложности при выполнении манипуляции (Pradere B. et al., 2021).

Соблюдение диеты до и после выполнения биопсии предстательной железы не обязательно. Рекомендован обильный питьевой режим накануне и в день биопсии при отсутствии противопоказаний со стороны сопутствующей патологии.

6.2. Анестезия

Боль и дискомфорт, ощущаемые пациентом во время биопсии предстательной железы, являются следствием множества различных факторов: анатомических особенностей органов малого таза, введения и перемещения трансректального ультразвукового датчика по анальному каналу и прямой кишке, прокола стенки прямой кишки и капсулы простаты иглой, количества взятых биопсийных столбцов ткани. Анестезия во время биопсии предстательной железы является обязательной процедурой. В настоящее время существующие способы анестезии можно разделить на две основные группы: местные и системные. К местным методам анестезии относятся блокады перипростатических нервов, интравенальная местная анестезия, интрапростатическая анестезия, спинальная анестезия, блокады тазового сплетения и полового нерва, различные комбинации. К системным методам относится внутривенная анальгезия.

Трансректальная блокада перипростатических нервов обеспечивает наилучший контроль боли во время трансректальной биопсии предстательной железы – на сегодняшний день эта техника рекомендована Европейской Ассоциацией Урологов в качестве стандарта лечения. Наиболее часто применяемым препаратом является лидокаин, который имеет наибольшую продолжительность действия при низкой частоте побочных эффектов и низкой стоимости, в качестве альтернативы возможно использование бупивакаина и

мепивакаина. Введение анестетика производится под контролем УЗИ через стенку прямой кишки в область основания или вершины предстательной железы, при этом обеспечивается распространение анестетика вдоль фасции Деновилье по задней поверхности от семенных пузырьков до вершины предстательной железы (Mottet N. et al., 2017).

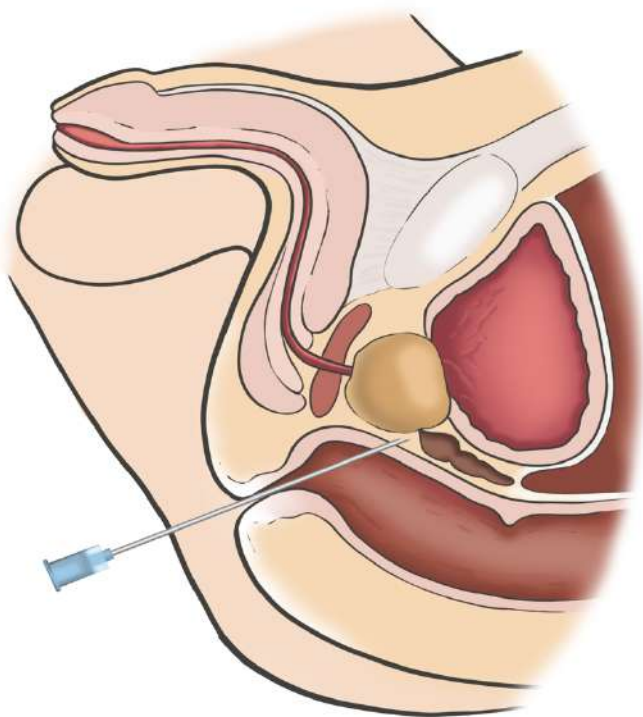


Рисунок 11. Перипростатическая нервная блокада: «Mount Everest» - зона введения анестетика.

При выполнении перипростатической нервной блокады, на экране аппарата УЗИ простата визуализируется в сагиттальной плоскости, ректальный датчик смещается к основанию железы и вращается в правую или левую стороны до появления анатомического ориентира, называемого «Mount Everest». Данная анатомическая зона расположена между основанием предстательной железы и семенными пузырьками, имеет форму треугольника с направленной вверх вершиной. Игла проводится через «Mount Everest» до семенного пузырька, после чего вводится раствор анестетика с одномоментным движением иглы в обратном направлении. Введения раствора лидокаина в концентрации 1% объемом 10 мл

(по 5 мл с каждой стороны) достаточно для осуществления адекватного обезболивания.

Для интравенечальной местной анестезии во время транскректальной биопсии предстательной железы используется гель с лидокаином в отдельности или в комбинации с другими препаратами (прилокаин, нифедипин, диметилсульфоксид и т.д.), который вводится через насадку для проведения биопсийной иглы. Такой метод обезболивания имеет низкую эффективность и не получил всеобщего признания в связи с отсутствием преимуществ по общей переносимости боли по сравнению с плацебо. Однако, комбинация интравенечальной местной анестезии с перипростатической нервной блокадой превосходит по эффективности только блокаду перипростатических нервов для уменьшения боли при проведении биопсии предстательной железы. Применение комбинированного подхода особенно актуально для мужчин до 65 лет с пониженной аноректальной комплаентностью из-за геморроя и анальных трещин (Raber M., et al., 2008; Cantiello F. et al., 2009, Do Kyong Kim. et al., 2019).

Интрапростатическая анестезия, спинальная анестезия, блокады тазового сплетения и полового нерва - не рекомендованы для применения в рутинной практике. При необходимости проведения повторной сатурационной биопсии предстательной железы следует отдавать предпочтение системным анальгетикам и седоанальгезии (Maccagnano C. et al., 2011; Do Kyong Kim. et al., 2019).

Прослушивание музыки во время биопсии предстательной железы снижает у пациентов ощущение боли, дискомфорта и уровня стресса. Отвлекая внимание пациента, музыка активирует цингуло-фронтальную кору головного мозга и эффективно уменьшает восприимчивость к боли посредством модуляции боли и переключения внимания, способствуя снижению дозы анальгетических препаратов. Музыка может служить простым, недорогим и эффективным дополнением к базовой анестезии во время биопсии простаты (Chang Y.H., et al., 2014).

6.3. Методика выполнения трансректальной биопсии простаты

Способ биопсии предстательной железы через стенку прямой кишки впервые была разработана К. Hodge в 1989 году и получил название секстантной биопсии (Hodge K.K., et al., 1989). Она выполняется из 6 точек по парасагиттальным линиям между срединной бороздой и латеральными границами из основания, средней части и верхушки простаты. Секстантная биопсия простаты в настоящее время не используется при подозрении на рак предстательной железы, так как имеет низкую информативность из-за недостаточного охвата периферической зоны.

Согласно современным рекомендациям, при выполнении первичной биопсии предстательной железы забор материала осуществляется из 10-12 точек, располагающихся в задне-латеральных отделах периферической зоны простаты. При наличии визуализируемых подозрительных участков выполняются дополнительные прицельные вколы, количество которых строго не регламентировано. С увеличением количества слепых точек более 12, информативность исследования существенно не меняется, однако увеличение объема предстательной железы и молодой возраст пациента являются показаниями для расширения объема биопсии. Венская номограмма определяет оптимальное необходимое количество биоптатов, учитывая эти параметры (Таблица 4, The Vienna nomogram; Remzi M. et. al., 2005).

Таблица 4. Венская номограмма (The Vienna nomogram; Remzi M. et. al., 2005).

Объем простаты	Возраст пациента			
	Менее 50 лет	50-60 лет	60-70 лет	Более 70 лет
20-29 мл	8	8	8	6
30-39 мл	12	10	8	6
40-49 мл	14	12	10	8
50-59 мл	16	14	12	10
60-69 мл	-	16	14	12
Более 70 мл	-	18	16	14

Трансректальная биопсия предстательной железы под ультразвуковой навигацией в настоящее время является наиболее часто используемым методом получения биоматериала при подозрении на рак предстательной железы ввиду своей высокой информативности, невысокого профиля осложнений и отсутствия необходимости в затратах, связанных с приобретением дополнительного оборудования и программного обеспечения.

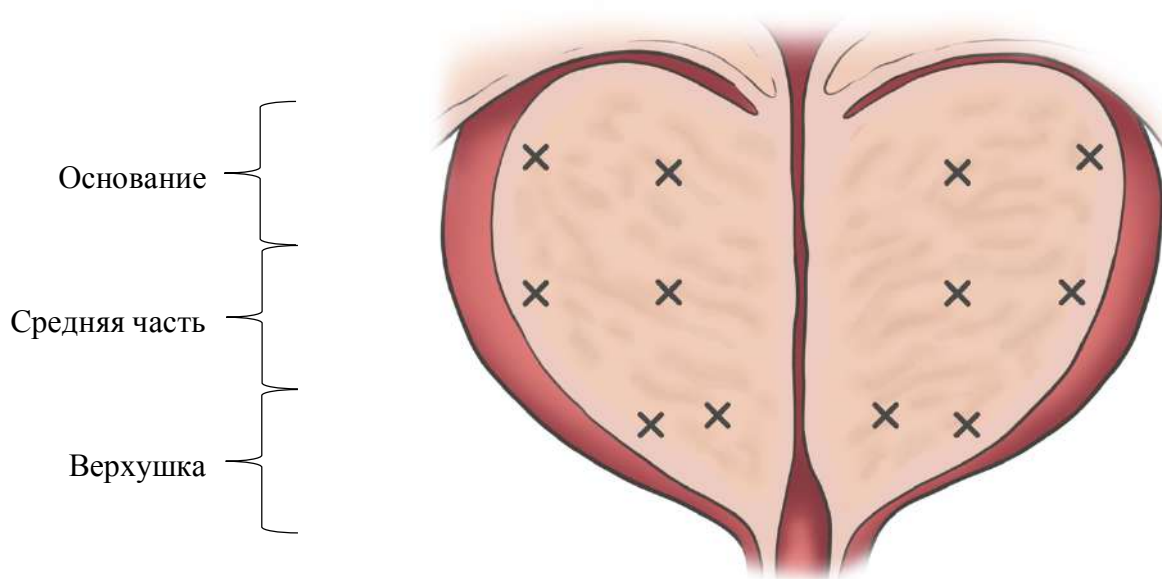


Рисунок 12. Схема точек пункций при выполнении систематической биопсии предстательной железы.

Набор материалов и инструментария для выполнения биопсии простаты:

- аппарат УЗИ с трансректальным датчиком
- насадка на трансректальный датчик для проведения биопсийной иглы
- презерватив для трансректального датчика
- лубрикант
- раствор повидон-йода – 20 мл
- шприцы одноразовые 20 мл (2 шт.)
- игла инъекционная/для аспирационной биопсии 18G – 200-250 мм
- раствор Лидокаина 1% – 10 мл
- игла для биопсийной системы 16-18G – 200-250 мм

- автоматическое устройство для биопсии (биопсийный пистолет)
- промаркированные контейнеры для биоптатов (10-12 шт.)
- раствор формалина 10% (до 200 мл)

Пошаговый алгоритм выполнения трансректальной биопсии предстательной железы под УЗИ-контролем:

1. Пациент укладывается в литотомическое положение или на левый бок.
2. Анопромежностная зона обрабатывается раствором антисептика.
3. Раствора Повидон-йода в объеме 20 мл вводится в прямую кишку.
4. Проводится пальцевое ректальное исследование с целью обнаружения подозрительных зон и lubricации заднего прохода для заведения ультразвукового датчика.
5. Трансректальный ультразвуковой датчик с насадкой в презервативе, готовый к выполнению биопсии, вводится в прямую кишку.
6. Выполняется ТРУЗИ в поперечной и сагиттальной плоскостях, идентифицируются очаговые образования в ткани предстательной железы, мочеиспускательный канал, семенные пузырьки и перипростатические вены.
7. На экране монитора ультразвукового аппарата устанавливается пунктирная линия, показывающая направление хода иглы.
8. Проводится трансректальная блокада перипростатических нервов по методике, описанной ранее.
9. Биопсия выполняется поочередно из каждой доли от верхушки к основанию предстательной железы в стандартных точках, количество которых регламентируется Венской номограммой. При каждом выстреле игла входит в ткань простаты на 18-22 мм (длина вкола регулируется: у основания она должна составлять 22 мм, в апексе – 18 мм). Длина получаемого столбика должна быть около 20 мм - если она менее 10 мм, то пункцию рекомендуется повторить из того же места. При проведении биопсии из 18 точек, дополнительные пункции выполняются латерально под углом 20-25 градусов.



Рисунок 13. Трансректальная биопсия предстательной железы.

10. Ультразвуковой датчик удаляется из прямой кишки.

11. Проводится контрольное пальцевое ректальное исследование для исключения формирования гематомы стенки кишки и ректоррагии.

Когнитивная МРТ/ТРУЗИ fusion-биопсия проводится после тщательного изучения врачом подозрительных участков простаты по данным первичной мпМРТ органов малого таза. Под контролем ТРУЗИ проба берётся из зон, которые считаются соответствующими месту предположительного поражения, обнаруженного на МРТ. Этот метод не требует никаких дополнительных устройств, однако характеризуется недостаточной точностью.

Программно-управляемая МРТ/ТРУЗИ fusion-биопсия предполагает использование специальной компьютерной программы, совмещающей изображение, полученное при первичной мпМРТ органов малого таза с картиной на экране ультразвукового аппарата. Методы слияния изображений МРТ и ТРУЗИ поддерживаются различными технологиями, включая метод получения трехмерных объемных данных УЗИ, пространственно совпадающих с данными МРТ, что позволяет направлять и распределять биопсийные керны в трехмерном

пространстве простаты, тем самым снижая количество ошибок позиционирования биопсийной иглы.

Прямая МР-направленная биопсия выполняется с использованием трансректальной катушки на выскопольном томографе (свыше 1,5 Тл) с закрытым контуром, при этом контроль положения иглы и точность попадания в требуемый участок производится по данным МРТ-изображения в режиме реального времени.

При биопсии предстательной железы под контролем МРТ выявляется больше клинически-значимого и меньше клинически-незначимого рака простаты, чем при стандартной биопсии под контролем УЗИ (Yamada Y. et al., 2020). При сравнении различных методик биопсии под контролем МРТ не было обнаружено значимой разницы в выявлении клинически-значимого рака предстательной железы, поэтому все они в настоящее время применяются в клинической практике (Wegelin O. et al., 2017; Окишев А.В., и др., 2020)).

Не всегда рак локализуется только в визуализируемом при МРТ очаге – в 90% случаев опухоль также определяется в пределах 1 см от зоны предполагаемого поражения. Биопсия, выполненная как из очага, так и вокруг него, обеспечивает лучшую выявляемость рака предстательной железы (Brisbane W.G. et al., 2022).

Трансректальная биопсия предстательной железы под контролем пальца, или слепая биопсия, в настоящее время практически не используется. Такая методика предполагает введение в прямую кишку пункционной иглы пальцем или по направляющей специального напальчника и выполнение до 4-6 проколов для забора материала. Для обезболивания используется интравектальная местная анестезия лидокаин-содержащим гелем. Недостатками данного метода являются ограниченный контроль иглы и недостаточное количество получаемого материала, плохая управляемость и как следствие этого – высокая травматичность и крайне низкая информативность.

7. ТРАНСПЕРИНЕАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В последнее время наблюдается тенденция к увеличению количества трансперинеальных биопсий предстательной железы под ультразвуковым контролем или МРТ-навигацией. По сравнению с трансректальной биопсией простаты, трансперинеальная биопсия обеспечивает большую частоту обнаружения клинически-значимого рака, так как позволяет получить образцы передней и апикальной областей простаты, что особенно важно для пациентов, подвергающихся повторной биопсии по поводу стойкого повышения уровня ПСА и в случаях активного наблюдения. На сегодняшний день трансперинеальная биопсия предстательной железы осуществима в амбулаторных условиях, может выполняться под местной анестезией, характеризуется умеренной кривой обучаемости и хорошей воспроизводимостью. Инфекционные осложнения трансперинеальной биопсии сводятся к нулю благодаря предотвращению прохождения иглы через слизистую оболочку прямой кишки. Отмечается достоверное снижение частоты возникновения лихорадки и сепсиса, что уменьшает сроки госпитализации (Ortner G., et al., 2021).

Подготовка к промежностной биопсии не отличается от подготовки к трансректальной биопсии предстательной железы, за исключением отсутствия необходимости выполнения посева культуры кала с определением чувствительности к антибиотикам и подготовки прямой кишки.

7.1. Анестезия

При выполнении трансперинеальной биопсии предстательной железы возможно использование общей, спинальной, региональной или местной анестезии (Thomson A., et al., 2020). Местная анестезия имеет ряд особенностей и заслуживает особого внимания.

Пациент укладывается в литотомическую позицию. После обработки операционного поля и, при необходимости, фиксации мошонки пластырем в

направлении живота, выполняется местная инфильтрационная анестезия тканей промежности. Анестезия кожи и подкожной жировой клетчатки проводится раствором лидокаина в концентрации 0,5%-1% объемом 10 мл, при этом областью анестезии является участок в виде полудиска с центром на анусе радиусом около 5 см. После анестезии кожи в прямую кишку вводится ультразвуковой датчик. Анестезия подкожных тканей выполняется под ультразвуковым контролем с помощью инъекционной иглы длиной 20 см. Во время продвижения иглы от подкожных тканей к предстательной железе, анестетик вводится примерно через каждые 5 мм. Инъекции повторяются в 6 точках: в нижней и верхней медиальных сагиттальных областях и парасагиттальной области с обеих сторон. По достижении предстательной железы, дополнительно возможно выполнение парапростатической нервной блокады по стандартной методике (Anract J. Et al., 2021).

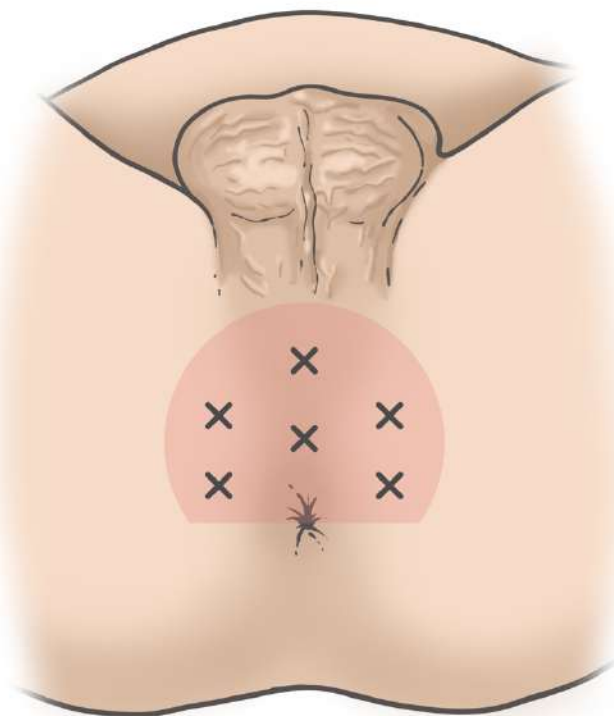


Рисунок 14. Схема точек введения анестетика при выполнении перед трансперинеальной биопсии предстательной железы.

7.2. Методики выполнения трансперинеальной биопсии простаты

Существует две техники выполнения трансперинеальных биопсий: некоаксиальная и коаксиальная. Некоаксиальная (веерная) биопсия осуществляется путем взятия образца простаты через один доступ в каждой доле простаты, изменяя угол наклона иглы для достижения целевой области. Коаксиальная биопсия проводится путем прокола кожи и других тканей для каждого отдельного взятого столбика ткани. Трансперинеальная биопсия предстательной железы с использованием коаксиального метода является более быстрым и менее болезненным методом с более низкой частотой осложнений по сравнению с некоаксиальной техникой (Babaei Jandaghi A., 2016).

При использовании дополнительного оборудования, включающего степпер и матрицу для брахитерапии, промежуточная коаксиальная биопсия предстательной железы позволяет проводить системный отбор биоптатов простаты через каждые 5 мм, что значительно повышает точность диагностики. Чёткое фиксирование точек каждого прокола соответственно разметке решетки позволяет использовать полученные при гистологическом исследовании данные для оценки объема опухоли (Степанов С.О. и др., 2016).

Использование трансперинеального подхода в сочетании с МРТ/ультразвуковым наведением способствует выявлению клинически значимого рака на 50-60% чаще в сравнении с трансректальным МРТ/ультразвуковым контролем, при этом наиболее высокие показатели выявляемости достигнуты при переднем расположении клинически значимого рака простаты, который в одном из исследований был обнаружен в 3,5 раза чаще при использовании трансперинеального подхода (Szabo R.J., 2021).

Знание точной локализации опухоли в предстательной железе крайне важно для выбора техники выполнения радикальной простатэктомии (Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., 2010):

- локализация в основании простаты влияет на решение о целесообразности сохранения шейки мочевого пузыря при выполнении радикальной простатэктомии;
- наличие опухоли во всех столбиках связано с повышенной вероятностью её экстрапростатического распространения;
- обнаружение рака в непосредственной близости к капсуле предстательной железы коррелирует с вероятностью положительного хирургического края или экстрапростатического распространения опухоли с этой же стороны;
- данные о локализации опухоли используются при планировании нервосберегающей операции.

8. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

При участии врача-патологоанатома НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, к.м.н., Артемьевой А.С.

После выполнения биопсии предстательной железы полученные столбики ткани помещаются в отдельные промаркированные контейнеры. Перед фиксацией микропрепарата описывается количество и длина каждого биоптата (Iczkowski K.A., et al, 2002).



Рисунок 15. Заготовка макропрепаратов биопсийного материала.

При передаче биоматериала в патоморфологическое отделение, лечащий врач заполняет учётную форму №014/у «Направление на прижизненное патолого-

анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала», утвержденную приказом Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. №179н в Приложении №2. В направление вносятся дополнительные клинические сведения:

- уровень ПСА, результаты инструментальных исследований (ТРУЗИ, МРТ, КТ);
- заключения предыдущих прижизненных патолого-анатомических исследований (если таковые проводились);
- варианты предшествовавшей терапии (ТУР предстательной железы, лучевая и гормональная терапия, химиотерапия – если таковая проводилась);
- способ получения биопсийного материала с указанием графической схемы точек вколов в предстательную железу и их очередности.

Биоматериал фиксируется в 10% растворе формалина. Каждый биоптат заливается в парафин и нарезается продольно с шагом 3-5 мкм. На предметном стекле располагается четыре серийных среза каждого кусочка, препарат окрашивается гематоксилином и эозином (Ковылина М.В. и др., 2017).

Для получения качественного микропрепарата, фиксация биоптатов в формалине должна проводиться не менее 8-12 часов. Каждый столбик укладывается в отдельный блок максимально ровно, чтобы при нарезке биоптат на всём протяжении попадал в плоскость среза. Препараты не должны быть толще 6 мкм и иметь избыточную окраску – в таком случае возможна гипо- и гипердиагностика простатической интраэпителиальной неоплазии и небольших фокусов аденокарциномы, возможна гипердиагностика рака при мелкоацинарной пролиферации, а также возникновение сложностей при градировании по системе Глисона (Горбань Н.А. и др., 2017).

При выявлении рака предстательной железы, в патоморфологическом заключении должна быть отражена следующая информация (Protocol for the examination of prostate needle biopsies from patients with carcinoma of the prostate gland, Colledge of American Patologists, 2021):

- количество столбиков ткани с выявленным раком предстательной железы, локализация пораженных опухолью биоптатов;
- тип злокачественного новообразования;
- степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона - отдельно по каждому биоптату и в целом материале, при сумме Глисона равной 7 или более – указывается процентное соотношение паттернов 4 и/или 5;
- процент пораженной опухолью ткани отдельно по каждому биоптату;
- наличие или отсутствие перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии, внутрипротоковой карциномы и экстрапростатического распространения;
- количество и локализация биоптатов с участками простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН), мелкоацинарной атипической пролиферации (ASAP), а также участков железистой атипии и хронического воспаления.

Выявление мелкоацинарной атипической пролиферации и ПИН высокой степени является следствием низкого качества и ограниченного объема тканевого материала, доступного анализу патоморфолога. При повторной биопсии вероятность обнаружения рака достигает 60-65% (Фридман Э., 2018).

Биопсия предстательной железы, при которой в биоптатах не обнаруживается железистой ткани, является диагностически неинформативной.

Сумма баллов по Глисону при раке предстательной железы в материале каждого отдельного биоптата рассчитывается как сумма самого распространённого паттерна (первичного) и второго по объему паттерна (вторичного). При наличии единственного паттерна – сумма рассчитывается его удвоением, в случае трёх паттернов – необходимо суммировать самый распространённый паттерн с паттерном, имеющим самый высокий балл, вне зависимости от занимаемой им доли. Сумма баллов по Глисону устанавливается с учётом долей разных архитектурных паттернов в биоптатах, и может быть в диапазоне от 2 до 10 баллов (Pierogazio P.M. et al., 2013). Но на практике сумма баллов менее 6 (3+3) в биопсийном материале не встречается.

Современная стратификация по морфологическим группам риска, предложенная на согласительной конференции Международного общества патоморфологов ISUP в 2014 году, предусматривает пять прогностических групп, соответствующих определенной сумме баллов по Глисону (Epstein J.I. et al., 2016):

- 1 группа – сумма баллов по Глисону 2-6
- 2 группа - сумма баллов по Глисону 7 (3+4)
- 3 группа - сумма баллов по Глисону 7 (4+3)
- 4 группа - сумма баллов по Глисону 8 (4+4) или (3+5) или (5+3)
- 5 группа - сумма баллов по Глисону 9-10

Прогностическую группу ISUP также рекомендовано включать в заключение гистологического исследования биопсийного материала (EAU, 2020).

Рутинного исследования окрашенных гематоксилином-эозином срезов препарата обычно бывает достаточно для верификации патологического процесса в предстательной железе. Однако, в некоторых случаях требуется выполнение иммуногистохимического анализа для дифференциальной диагностики следующих патологических процессов (Epstein J.I. et al., 2014):

- атипической мелкоацинарной пролиферации и рака предстательной железы;
- клинически-незначимого и клинически-значимого рака простаты;
- метастатической карциномы неизвестного происхождения;
- неспецифического гранулематозного простатита и рака предстательной железы;
- саркомы и саркоматоидного рака предстательной железы;
- аденокарциномы мочевого пузыря и аденокарциномы предстательной железы;
- колоректальной аденокарциномы и клинически-значимого рака простаты.

После иммуногистохимического исследования практически в половине случаев атипическая мелкоацинарная пролиферация, установленная при стандартном гистологическом исследовании, оказывается раком предстательной железы. Количество выявленных случаев доброкачественной гиперплазии после

применения ИГХ-маркеров сокращается на 12,38% в пользу рака простаты (Попов С.В. и др., 2019).

Иммуногистохимическое исследование можно использовать с целью определения прогноза рака предстательной железы. Окрашивание такими антителами, как Ki-67, p53 и MYC связано с более высокой суммой баллов по Глисону и стадией опухоли. Экспрессия Ki-67 также связана с уровнем ПСА, безрецидивной и общей выживаемостью. Потеря экспрессии PTEN ассоциируется с биохимическим рецидивом и худшим прогнозом, а также с более высокой суммой баллов по Глисону и стадией опухоли. Экспрессия ERG показывает связь с биохимическим рецидивом (Carniero A., et al., 2018).

9. ОСЛОЖНЕНИЯ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

9.1. Инфекционные осложнения биопсии простаты

Поскольку при трансректальной биопсии предстательной железы биопсийная игла проходит через стенку прямой кишки, наличие патогенных бактерий в ректальной флоре может провоцировать развитие инфекционных осложнений. Наиболее часто встречающимися патогенами являются *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Proteus* (Togo Y., et al., 2017).

Факторами риска, значительно влияющими на риск инфицирования, являются урогенитальная инфекция, бактериурия, предшествующая трансректальная биопсия, недавние международные поездки, пребывание в больнице в течение последнего года, прием антибактериальных препаратов ранее, резистентность фекальной флоры к антибиотикопрофилактике и наличие сопутствующих заболеваний - сахарного диабета, протезированного сердечного клапана, хронической обструктивной болезни легких, иммуносупрессии или доброкачественной гиперплазии простаты (Roberts M.J., et al., 2017).

Наиболее частыми инфекционными осложнениями трансректальной биопсии предстательной железы являются инфекции мочевыводящих путей, острый простатит и сепсис (Таблица 5).

Таблица 5. Структура инфекционных осложнений после биопсии предстательной железы.

Бактериурия	5,8%
Острый простатит	3.8%
Бактериемия	1,2%
Сепсис	0,8%
Эпидидимит	0,2%

Частота инфекционных осложнений после трансректальной биопсии простаты достигает 8%, при этом необходимость в повторной госпитализации возникает в 1,1% случаев. Промежностная биопсия предстательной железы дает возможность избежать контаминации флорой прямой кишки, что снижает частоту инфекций до 0,1% и повторных госпитализаций после биопсии до 0,9% (Bennett H.Y. et al., 2016).

Количество биопсийных вколов, использование местной анестезии в виде блокады перипростатических нервов, количество инъекций и объем анестетика и тип иглы не влияют на частоту инфекционных осложнений (Pradere B. et al., 2021).

9.2. Профилактика инфекционных осложнений биопсии простаты

Длительное время периоперационная антибиотикопрофилактика фторхинолонами была золотым стандартом благодаря способности хорошо проникать в ткани предстательной железы. Однако, за последнее десятилетие Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) выпустило ряд предупреждений о серьезных и приводящих к инвалидности побочных явлениях, связанных с применением фторхинолонов: в 2008 году опубликовано предупреждение о развитии тендинита и разрывов сухожилий, в 2013 году - уведомление о риске инвалидизирующего повреждения периферических нервов, в 2018 году - сообщения о повышенном риске

психических расстройств, влиянии на уровень сахара в крови и увеличении риска расслоения аорты (Nickel J.C., et al., 2020).

С марта 2019 года Европейской комиссией принято решение об ограничении использования фторхинолонов для профилактики инфекционных осложнений при трансректальной биопсии предстательной железы на всей территории Европейского Союза (Boncat G., et al., 2019). Только при низком уровне локальной резистентности, возможна фторхинолоновая профилактика в течение как минимум одного полного дневного курса (Pilatz A., et al., 2020).

В качестве альтернативы фторхинолонам при выполнении трансректальной биопсии предстательной железы в настоящее время рассматриваются следующие группы антибактериальных препаратов и схемы эмпирической антибиотикопрофилактики:

1. Аминогликозиды:

- гентамицин 3 мг/кг внутривенно перед биопсией;
- амикацин 15 мг/кг внутримышечно за 1-2 часа до биопсии;

2. Цефалоспорины:

- цефтриаксон 1 г внутримышечно за 30 минут до биопсии;
- цефиксим 400 мг в сутки внутрь в течение 3 дней, начиная за день до биопсии;

3. Производные фосфоновой кислоты:

- фосфомицин трометамол по 3 г внутрь за 24 часа до и после биопсии, 3 г внутрь в ночь до биопсии и 3 г внутрь за 1 час до биопсии.

Аминогликозиды и цефалоспорины сопоставимы по эффективности с фторхинолонами в отношении количества инфекционных осложнений. Превосходство фосфомицина трометамола над фторхинолонами было подтверждено в трех независимых исследованиях, каждое из которых включало несколько нерандомизированных испытаний, а так же исследования, проведенные в странах с высокой резистентностью к фторхинолонам (Noreikaite J., et al., 2018; Roberts M.J., et al., 2018; Freitas D.M.O., et al., 2019).

Целевая (этиотропная) антибиотикопрофилактика изначально была введена для возможности использования альтернативного антибиотика в случае резистентности к фторхинолонам микроорганизмов, полученных из ректального мазка или культуры кала. Проведенный в 2016 году систематический обзор и мета-анализ по этой теме включал девять исследований с участием 4571 пациента. Авторы рассчитали частоту септических осложнений: в группе эмпирической профилактики она составила 2,21%, в группе целевой профилактики - 0,48% (Cussans A., Somani B.K., Dudderidge T.J., 2016). Целенаправленная профилактика изучалась только в контексте профилактики фторхинолонами, и на сегодняшний день нет ни одного рандомизированного контролируемого исследования, в котором не использовались бы фторхинолоны в качестве базовой профилактики.

Расширенная антибиотикопрофилактика подразумевает использование двух или более различных групп антибиотиков. Несмотря на то, что это противоречит принципам рационального использования антибактериальных препаратов, причиной ее применения является расширение антибактериального спектра для покрытия возможной резистентности к одному препарату. В 8 из 10 доступных рандомизированных контролируемых исследований по расширенной профилактике фторхинолон сочетался с другим антибиотиком и только в двух более ранних - альтернативные комбинации. Поэтому в настоящее время нельзя дать рекомендации о том, какие комбинации с использованием нефторхинолонов превосходят монопрофилактику (Conceptoin R.S. et al., 2019).

На сегодняшний день не опубликовано ни одного рандомизированного контролируемого исследования, в котором бы изучались различные схемы антибиотикопрофилактики при трансперинеальной биопсии предстательной железы, но в некоторых когортных исследованиях сообщалось об использовании цефалоспоринов и фторхинолонов (Pilatz A., et al., 2020). В то же время, не выявлено существенной разницы в частоте инфекционных осложнений и повторных госпитализаций после трансперинеальной биопсии между группами с антибиотикопрофилактикой и без неё (Castellani D., et al., 2022).

9.3. Неинфекционные осложнения биопсии простаты

Биопсия предстательной железы является относительно безопасной процедурой, позволяющей проводить её в амбулаторных условиях. Тем не менее, в ряде случаев возможно развитие тяжелых и жизнеугрожающих осложнений, требующих госпитализации в стационар и проведения интенсивной терапии.

Наиболее часто встречающимся осложнением является гематурия. У пациентов, перенесших биопсию предстательной железы, наличие крови в моче определяется в 35,9% случаев. В то же время, продолжительность гематурии чаще всего невелика – риск её сохранения на вторые сутки составляет не более 14,5%. Основными факторами риска геморрагических осложнений являются пожилой возраст, неконтролируемая гипертензия, приём антикоагулянтов и нестероидных противовоспалительных препаратов, повреждение слизистой оболочки уретры, а также повторное выполнение биопсии. Степень выраженности этого осложнения может значительно варьировать – от микрогематурии до профузного кровотечения с гемотампонадой мочевого пузыря, что требует катетеризации мочевого пузыря, активной гемостатической терапии и трансфузии гемокомпонентов. В особых случаях возможно выполнение уретроцистоскопии для удаления сгустков крови и выполнения эндоскопического гемостаза при обнаружении вероятного источника кровотечения (Пушкарь Д.Ю. и др., 2010).

Кровотечение из прямой кишки развивается в 2,1% случаев после трансректальной биопсии предстательной железы. Основная причина появления ректоррагии - прямое повреждение подслизистых сосудов во время выполнения процедуры, при этом возможна задержка начала кровотечения от нескольких часов до нескольких дней. Чаще наблюдаются незначительные эпизоды кровотечения, которые поддаются консервативной терапии. В случае интенсивного выделения крови из прямой кишки во время выполнения биопсии, бывает достаточно выполнить легкую компрессию стенки кишки в зоне биопсии ультразвуковым датчиком или пальцем. При обильных кровотечениях, возникающих в первые часы после биопсии, возможно тампонирование кишки

марлевой салфеткой или введение в прямую кишку мочевого катетера Фоллея с наполнением его баллона 20 мл жидкости и фиксацией в натяжении. В случае невозможности осуществления гемостаза консервативными способами, рекомендовано выполнение эндоскопического гемостаза: инъекционной склеротерапии, эндоклипирования, термокоагуляции или лигирования. Показатель эффективности гемостаза при эндоскопической терапии достигает 94%, а частота повторных кровотечений составляет около 6% (Malik A., et al., 2021).

В некоторых случаях после выполнения биопсии простаты возможно развитие острой задержки мочи, требующей катетеризации мочевого пузыря. Дизурические явления являются следствием отёка предстательной железы после выполнения биопсии. Противовоспалительная терапия и альфаадреноблокаторы способствуют восстановлению мочеиспускания в течение нескольких суток (Геворкян А.Р., 2015). Риск острой задержки мочи при выполнении трансректальной биопсии ниже, чем после трансперинеальной: после трансректальной встречается в 0,2-1,7% случаев (Loeb S., et al., 2013), после трансперинеальной развивается почти у 17% больных (Abdulmajed M.I. et al., 2021).

Гемоспермия или наличие крови в сперме наблюдается у 27,1% мужчин, может сохраняться до 6 недель после выполнения биопсии простаты и носит доброкачественный характер. Обычно купируется самостоятельно и не требует дополнительных вмешательств (Петров С.Б. и др., 2021).

Вазо-вагальные реакции и потеря сознания у пациента могут возникать как во время биопсии предстательной железы, так и в первые часы после её окончания. Специального лечения в этой ситуации не требуется, достаточно уложить пациента в положение с приподнятым ножным концом на 10-15 минут. Для мониторинга состояния пациента во время манипуляций можно использовать непрерывную пульсоксиметрию. Общая переносимость биопсии простаты во многом зависит от эмоционального статуса пациента, поэтому важным является

своевременное информирование о ходе предстоящей процедуры (Пушкарь Д.Ю. и др., 2010).

Биопсия предстательной железы может вызывать преходящее снижение эректильной функции. В среднем, явления постепенно регрессируют в течение 3 месяцев, а полное восстановление половой функции до исходного уровня происходит через 6 месяцев после биопсии. Факторами, которые могут влиять на эректильную функцию, являются возраст пациента, повреждение сосудисто-нервного пучка при проведении местной анестезии, сдавление сосудисто-нервных пучков в результате образования гематомы или отёка, количество взятых биопсийных столбцов, а также связанное с биопсией эмоциональное напряжение (Fainberg J. et al., 2021).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методики выполнения биопсии предстательной железы постоянно совершенствуются – за последние пятьдесят лет из открытой операции по удалению фрагмента простаты, она превратилась в самую часто выполняемую в урологической практике амбулаторную малоинвазивную процедуру.

Современные возможности визуализации опухоли с использованием целенаправленных биопсийных вколов привели к значительному улучшению ранней выявляемости рака предстательной железы, уменьшению травматизации пациента и снижению рисков осложнений. Снижение частоты инфекционных осложнений стало возможным благодаря внедрению более безопасной трансперинеальной биопсии взамен традиционной трансректальной.

На сегодняшний день интерес к биопсии предстательной железы не угасает - продолжается поиск идеальной техники биопсии, которая имела бы высокую результативность в выявлении клинически-значимого рака простаты при отсутствии осложнений и минимальных затратах.

Использование роботических технологий - одно из перспективных направлений совершенствования методики выполнения биопсии предстательной железы, которое позволяет повысить точность наведения иглы в соответствии с планом биопсии, независимо от навыков человека. Эксперименты на макетах и первые клинические испытания уже показали безопасность и осуществимость данного метода. В доклинических экспериментах точность наведения иглы на основе изображений составляла порядка 1 мм, в клинических условиях - точность нацеливания значительно меньше 5 мм, которые достаточны для выявления клинически-значимого рака простаты. Каждая процедура роботической биопсии заняла около 13 минут, все случаи были успешно завершены. В перспективе, данная технология может быть использована как при трансректальной, так и при трансперинеальной биопсии предстательной железы (Lim S. et al., 2019).

3D-ТРУЗИ-наведение с предварительной 3D-реконструкцией в сравнении с обычной биопсией предстательной железы под контролем ТРУЗИ имеет высокую эффективность в отношении частоты выявления клинически-значимого рака. Благодаря возможности оценить точные пространственные координаты каждой предыдущей траектории движения иглы, можно построить "карту биопсии" и выбрать подозрительные участки для взятия биоптатов у ранее негативных пациентов или у пациентов, находящихся под активным наблюдением (Anouk A.M.A. et al., 2019).

Жидкостная биопсия предстательной железы – исследование опухолевых клеток и связанных с опухолью простаты нуклеиновых кислот в биологических жидкостях организма на предмет мутаций (циркулирующие опухолевые клетки, бесклеточная циркулирующая опухолевая ДНК, микро-РНК). В настоящее время недостаточно данных в поддержку рутинного использования данных биомаркеров, однако является перспективным возможность успешного внедрения этих технологий в клиническую практику (Riaz I.B. et al., 2019).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gandaglia G., Leni R., Bray F., Fleshner N., Freedland S., Kibel A., Stattin P., Van Poppel H., Vecchia C. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *European Urology Oncology*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.09.006>
2. Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Cancer Urology*, 2019 (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24>
3. Selman S. H. The McNeal Prostate: A Review. *Urology*, 78(6), 2011. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.07.1395>
4. Lowsley O.S. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat.*, 1912.
5. Le Duc I.E. The anatomy of the prostate and the pathology of early benign hypertrophy. *J Urol.*, 1939.
6. Franks L.M. Benign nodular hyperplasia of the prostate: a review. *Ann R Coll Surg Engl.*, 1954.
7. McNeal J.E. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.*, 1968.
8. Filippova E.A. Sonography of prostate diseases in children. *Vestnik RNCRR*, №8, 2008. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/filippova_v8.htm
9. Fine S. W., Reuter V. E. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology*, 60(1), 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04004.x>
10. McNeal J.E. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*, 1981.
11. McNeal J.E., Redwine E.A., Freiha F.S., Stamey T.A. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histologic patterns and direction of spread. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1988.

12. Catalona W.J., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 1994. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>
13. Vickers A., et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol.*, 2010. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1968>
14. Glazer, D. I., et al. Mass-like peripheral zone enhancement on CT is predictive of higher-grade (Gleason 4 + 3 and higher) prostate cancer. *Abdominal Imaging*, 2014. doi:10.1007/s00261-014-0233-7
15. Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A. Random Systematic Versus Directed Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Prostate. *The Journal of Urology*, 1989. doi:10.1016/s0022-5347(17)38664-0
16. Ali A., Feu A., Oliveira P., Choudhury A., Bristow R., Baena E. Prostate zones and cancer: lost in transition?. *Nature Reviews Urology*, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00524-7>
17. Schröder F.H., et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med*, 2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084>
18. Arlen P.M. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*, 2008. doi:10.1016/j.juro.2008.01.099
19. Van Neste L., et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27108162>
20. Wei J.T., et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer?. *J Clin Oncol*, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385735126>
21. Cho M. C., Yoo S., Choo M. S., Son H., Jeong H.. Lymphocyte-to-monocyte ratio is a predictor of clinically significant prostate cancer at prostate biopsy. *The Prostate*, 2021. <https://doi.org/10.1002/pros.24222>

22. Schröder F. H., Hugosson J., Roobol M. J., Tammela T. L. J., Zappa M., Nelen V., Auvinen, A. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*, 2014. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60525-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60525-0)
23. Van Poppel H, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol* ,2021. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.07.024>
24. Naji L., et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29531107>
25. Soronen V., Talala K., Raitanen J., Taari K., Tammela T., Auvinen A. Digital rectal examination in prostate cancer screening at PSA level 3.0-3.9 ng/ml: long-term results from a randomized trial. *Scandinavian Journal of Urology*, 2021. <https://doi.org/10.1080/21681805.2021.1966095>
26. Le J.D., et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25257029>
27. Amosov A., Krupinov G., Arkad'ev A., Semendiev R., Vorob'ev A., Lumpov I.. Histoscanning and shear wave ultrasound elastography for prostate cancer diagnosis. *Cancer Urology*, 2016. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-2-74-79>
28. Bratan F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.*, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494494>
29. Bryk D.J., et al. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. *Urology*, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871829>

30. Lin W.C., Muglia V.F., Silva G.E., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate: Diagnostic Performance and Inter-reader Agreement of Two Scoring Systems. *Br J Radiol*, 2016. DOI:10.1259/bjr.20151056
31. Kasel-Seibert M., Lehmann T., Aschenbach R., et al. Assessment of PI-RADS v2 for the Detection of Prostate Cancer. *Eur J Radiol*, 2016.
DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.01.011
32. Mendhiratta N., Meng X., Rosenkrantz A., et al. Pre-Biopsy MRI and MRI-Ultrasound Fusion-Targeted Prostate Biopsy in Men with Previous Negative Biopsies: Impact on Repeat Biopsy Strategies. *J Urology*, 2015.
DOI: 10.1016/j.urology.2015.07.038
33. Mendhiratta N., Rosenkrantz A., Meng X., et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy in a Consecutive Cohort of Men with No Previous Biopsy: Reduction of Over Detection through Improved Risk Stratification. *J Urology*, 2015. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.078
34. Bjurlin M., Carter H., Schellhammer P., et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urology*, 2013. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.072
35. Giannarini G., Mogorovich A., Valent F., et al. Continuing or discontinuing low - dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*, 2007. doi: 10.1016/j.urology.2007.04.016.
36. Pradere B., Veeratterapillay R., Dimitropoulos K., et al. Non-antibiotic strategies for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *J Urology*, 2021.
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001399>.
37. Mottet N., et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*, 2017.
doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003

38. Raber M., et al. Topical prilocaine-lidocaine cream combined with peripheral nerve block improves pain control in prostatic biopsy: results from a prospective randomized trial. *Eur Urol*, 2008. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.09.005
39. Cantiello F., et al. Pelvic plexus block is more effective than periprostatic nerve block for pain control during office transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a single center, prospective, randomized, double arm study. *J Urol.*, 2012. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.003
40. Kim D. K., Lee J. Y., Jung J. H., Hah Y. S., Koo K. C., Lee K. S., et al. What is the most effective local anesthesia for transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate? A systematic review and network meta-analysis of 47 randomized clinical trials. *Scientific Reports*, 2019. doi:10.1038/s41598-019-41412-w
41. Maccagnano C., et al. Anaesthesia in transrectal prostate biopsy: which is the most effective technique? *Urol Int.*, 2011. DOI: 10.1159/000327827
42. Remzi M., Fong Y.K., Dobrovits M., et al. The Viena nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J.Urol.*,2005. DOI: 10.1097/01.ju.0000173924.83392.cc
43. Kuplevatskiy V.I., Cherkashin M.A., Roshchin D.A., Berezina N.A., Vorob'ev N.A. PROSTATE BIOPSY UNDER MAGNETIC RESONANCE IMAGING GUIDANCE. *Journal of radiology and nuclear medicine*, 2016 (In Russ.)
<https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-1-48-55>
44. Chan Kyo K. Magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy: present and future. *Korean J. Radiol.*, 2015. doi: 10.3348/kjr.2015.16.1.90
45. Yamada Y., et al. Moving away from systematic biopsies: image-guided prostate biopsy (in-bore biopsy, cognitive fusion biopsy, MRUS fusion biopsy) —literature review. *World Journal of Urology*, 2020. doi:10.1007/s00345-020-03366-x
46. Wegelin O., Melick H.H.E., Hooft 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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.041>

47. Anract J., et al. Transperineal Prostate Biopsies Under Local Anesthesia: Initial Experienc. *Biomed J Sci & Tech Res*, 2021. DOI: 10.26717/BJSTR.2021.37.006077

48. Szabo R.J. “Free-Hand” Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia: Review of the Literature. *Journal of Endourology*, 2021. <https://doi.org/10.1089/end.2020.1093>

49. Pierorazio P. M., Walsh P. C., Partin A. W., Epstein J. I. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU International*, 2013. doi:10.1111/j.1464-410x.2012.11611.x

50. Epstein J. I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology*, 2016. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046

51. Noreikaite J., Jones P., Fitzpatrick J., et al. Fosfomycin vs. Quinolone- based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. doi: 10.1038/s41391-018-0032-2

52. Roberts M.J., Scott S., Harris P.N., Naber K., Wagenlehner F.M.E., Doi S.A.R. Comparison of fosfomycin against fluoroquinolones for transrectal prostate biopsy prophylaxis: an individual patient-data meta-analysis. *World J Urol*, 2018. doi: 10.1007/s00345-017-2163-9

53. Freitas D.M.O., Moreira D.M. Fosfomycin trometamol vs ciprofloxacin for antibiotic prophylaxis before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a meta-analysis of clinical studies. *Arab J Urol*, 2019. doi: 10.1080/2090598X.2019.1592636

54. Cussans A., Somani B. K., Basarab A., Dudderidge T. J. The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. *BJU International*, 2016). doi:10.1111/bju.13402

55. Concepcion R.S., Schaeffer E.M., Shore N.D., Kapoor D.A., Scott J.A., Kirsh G.M. The effect of local antibiogram-based augmented antibiotic prophylaxis on infection-related complications following prostate biopsy. *Rev Urol*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768136/>
56. Bennett H.Y., Roberts M.J., Doi S.A., Gardiner R.A. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*, 2016. doi: 10.1017/S0950268815002885
57. Malik A., Ishtiaq R., Goraya M.H.N., Inayat F., Gaduputi V.V. Endoscopic Therapy in the Management of Patients With Severe Rectal Bleeding Following Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy: A Case-Based Systematic Review. *Journal of Investigative Medicine*, 2021. doi:10.1177/23247096211013206
58. Abdulmajed M.I., Hughes D., Shergill I.S. The role of transperineal template biopsies of the prostate in the diagnosis of prostate cancer: A review. *Expert Rev. Med. Devices*, 2014. doi: 10.1586/17434440.2015.990376
59. Fainberg J., Gaffney C. D., Pierce H., Aboukhshaba A., Chughtai B., Christos P., Kashanian J. A. Erectile Dysfunction is a Transient Complication of Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J.Urol.*, 2021. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001398>
60. Lim S., Jun C., Chang D., Petrisor D., Han M., Stoianovici D. Robotic Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2019. doi:10.1109/tbme.2019.2891240
61. Anouk A.M.A, Mannaerts C. K., Gayet M. C. W., van der Linden J. C., Schrier B. P., Sedelaar J. P. M., Wijkstra H. Three-dimensional greyscale transrectal ultrasound-guidance and biopsy core preembedding for detection of prostate cancer: Dutch clinical cohort study. *BMC Urology*, 2019. doi:10.1186/s12894-019-0455-7
62. Riaz I.B., Wang L., Kohli M. Liquid biopsy approach in the management of prostate cancer. *Transl Res.*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.05.004>

63. Kohaar I., Petrovics G., Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019. doi:10.3390/ijms20081813
64. Khosravi P., Lysandrou M., Eljalby M., Li Q., Kazemi E., Zisimopoulos P., Hajirasouliha I. A Deep Learning Approach to Diagnostic Classification of Prostate Cancer Using Pathology–Radiology Fusion. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2021. doi:10.1002/jmri.27599
65. Iczkowski K.A., et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology*, 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992843>
66. Epstein J. I., Egevad L., Humphrey P. A., Montironi, R. Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Prostate. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2014. doi:10.1097/pas.0000000000000238
67. Carneiro A., et al. The Role of Immunohistochemical Analysis as a Tool for the Diagnosis, Prognostic Evaluation and Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Oncology*, 2018. doi:10.3389/fonc.2018.00377
68. Wilt T. J., et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. doi:10.1056/nejmoa1615869
69. Koupparis A., Gleave M.E. Multimodal approaches to high-risk prostate cancer. *Curr Oncol*, 2010. doi: 10.3747/co.v17i0.677
70. Schröder F. H., et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*, 2014. doi:10.1016/s0140-6736(14)60525-0
71. Lapteva T.O. Prostate pathological evaluation after radical prostatectomy. *Vestnik Urologii (In Russ.)*, 2019. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-1-74-83>
72. Sandeman K., Eineluoto J.T., Pohjonen J., Erickson A., Kilpeläinen T.P., Järvinen P., et al. Prostate MRI added to CAPRA, MSKCC and Partin cancer nomograms significantly enhances the prediction of adverse findings and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *PLoS ONE*, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235779>

73. Zigeuner R., et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*, 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624913>
74. Roberts M.J., et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*, 2017. doi: 10.1016/j.urology.2016.12.011
75. Chang Y. H., Oh T. H., Lee J. W., Park S. C., Seo I. Y., Jeong H. J., Kwon W.A. Listening to Music during Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy Decreases Anxiety, Pain and Dissatisfaction in Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Urologia Internationalis*, 2014. doi:10.1159/000368420
76. Ortner G., et al. Transperineal prostate biopsy: The modern gold standard to prostate cancer diagnosis. *Turk J Urol.*, 2021. DOI: 10.5152/tud.2020.20358
77. Tomson A., Li M., Grummet J., Sengupta S. Transperineal prostate biopsy: a review of technique. *Transl Androl Urol.*, 2020. doi: 10.21037/tau.2019.12.40
78. Babaei Jandaghi A., Habibzadeh H., Falahatkar S., Heidarzadeh A., Pourghorban R. Transperineal Prostate Core Needle Biopsy: A Comparison of Coaxial Versus Noncoaxial Method in a Randomised Trial. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 2016. doi:10.1007/s00270-016-1437-8
79. Nickel J.C., Doiron R.C. Dangerous fluoroquinolones: The urologist's dilemma. *Canadian Urological Association Journal*, 2020. doi:10.5489/cuaj.6498
80. Bonkat G., Pilatz A., Wagenlehner F. Time to adapt our practice? The European Commission has restricted the use of fluoroquinolones since March 2019. *Eur Urol*, 2019. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.011
81. Pilatz A., Dimitropoulos K., Veeratterapillay R., et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2020. DOI: 10.1097/JU.0000000000000814
82. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H. U., Catto J., Emberton M., Nam R., et al. Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy. *European Urology*, 2013. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.0

83. Togo Y., Yamamoto S. Prevention of infectious complications after prostate biopsy procedure. *International Journal of Urology*, 2017. doi:10.1111/iju.13369
84. Pilatz A., Veeratterapillay R., Dimitropoulos K., Omar, M. I., Pradere, B., Yuan, Y., et al. European Association of Urology Position Paper on the Prevention of Infectious Complications Following Prostate Biopsy. *European Urology*^ 2020. doi:10.1016/j.eururo.2020.10.0
85. Castellani D., et al. Infection Rate after Transperineal Prostate Biopsy with and without Prophylactic Antibiotics: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Urol.*, 2022. doi: 10.1097/JU.0000000000002251
86. Ankerst D. P., Hoefler J., Bock S., Goodman P. J., Vickers A., Hernandez, J., et. al. Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0 for the Prediction of Low- vs High-grade Prostate Cancer. *Urology*, 2014. doi:10.1016/j.urology.2014.02.035
87. Wayne G. Brisbane, et al. Targeted Prostate Biopsy: Umbra, Penumbra, and Value of Perilesional Sampling. *Eur Urol.*, 2022. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.008.
88. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2020.
89. Пушкарь Д. Ю., Говоров А.В. Биопсия предстательной железы – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010.
90. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Атлас анатомии человека. Том 2. – М.: Медицина, 2009.
91. Кочкин А.Д. Хирургическая анатомия простаты. – Нижний Новгород: НижГМА-ПИМУ, 2017.
92. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека. Том 2. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020.
93. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. Л.: Медицина, 1974.
94. Щербина О.В., Сакало В.С., Ковалев П.Н. Рак предстательной железы: диагностика, лечение, мониторинг. *Украинский медицинский журнал*, 2005.

95. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Маршутина Н.В., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Клиническая значимость ПСА-ассоциированных тестов в диагностике и стадировании рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2018. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187155-67>
96. Степанов С.О., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Долгачева Д.В., Воробьев Н.В., Поляков В.А. Методика трансперинеальной картирующей биопсии в диагностике рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2016. doi: 10.17116/onkolog20165112-17
97. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Пушкарь Д.Ю. Патоморфологическая диагностика рака предстательной железы, мочевого пузыря и рака почки. Методические рекомендации №55. Москва, 2017.
98. Геворкян А. Р., Авокян А. Ю., Павлюк М. Д. Влияние биопсии предстательной железы на уродинамику при инфравезикальной обструкции. Андрология и генитальная хирургия, 2015.
99. Петров С.Б., Рева С.А., Яковлев В.Д. и др. Рак предстательной железы: диагностика и лечение: метод. пособие. - СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021.
100. Горбань Н.А., Кудайбергенова А.Г.. Трепанобиопсия предстательной железы: взгляд морфолога. - М.: ИД "АБВ-пресс", 2017.
101. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрыбин О.Н., Орлов И.Н., Воробьев А.А., Мартов А.Г., Щукин В.Л. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАК МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ БИОПСИИ. Research'n Practical Medicine Journal, 2019. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-1-4>
102. Фридман Э. Онкоурологическая мультидисциплинарная группа – современная форма активного коллегиального взаимодействия между клиницистом и патологоанатомом. Вестник урологии, 2018.
DOI:10.21886/2308-6424-2018-6-1-55-64
103. Абоян И. А., Федотова Е. Н., Шевченко А. Н., Пакус С. М., Максимов А. Ю., Филатова Е. В., Хомутенко И. А., Комарова Е. Ф., Гуськова Н. К. Современные

биомаркеры рака предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2021. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-10>.

104. Сосновский Н.В., Розенгауз Е.В., Школьник М.И., Нестеров Д.В. Современное состояние методов визуализации в выявлении рака предстательной железы. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, 2016.

105. Окишев А.В., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Сравнительный анализ различных прицельных методов выполнения биопсии простаты. Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента : Сборник научных трудов, 2020.