

MEDICINOS ISTORIJA IR RAIDA

Priešinės liaukos biopsijų atlikimo technikos istorinė apžvalga

Algimantas Sruogis, Feliksas Jankevičius, Ugnius Mickys¹

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, ¹Lietuvos valstybinis patologijos centras

Raktažodžiai: priešinės liaukos vėžys, priešinės liaukos biopsija, istorija.

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiama priešinės liaukos biopsijų istorija nuo aspiracinių biopsijų iki šiuolaikinių išplėstinių priešinės liaukos biopsijų protokolų. Priešinės liaukos biopsijos, atliekamos kontroliuojant transrektine ultrasonografija, pirmą kartą aprašytos K. K. Hodge su bendraautorais, buvo nuolat tobulinamos. Geresnis priešinės liaukos zonų anatomijos žinojimas, kartu su trijų plokštumų naviko matmenimis, esant ankstyvajai stadijai, įgalino atlikti labiau lateralizuotas biopsijas, didinti biopstatų skaičių vienos biopsijos sesijos metu. Daugelis autorių rekomenduoja paimti nuo 10 iki 12 biopsijų labiausiai sutelkiant dėmesį į priešinės liaukos laterales dalis. Remiantis tyrimų duomenimis, gaunami iš tyrimų, atliekant sisteminę išplėstines-daugines priešinės liaukos biopsijas, galima tikėtis geresnės diagnostinės ir prognostinės informacijos, padėsiančios urologams priimti geresnius sprendimus, nustatčius priešinės liaukos vėžio diagnozę.

Pirmoji Lietuvoje sekstantinė transrektinė priešinės liaukos biopsija, kontroliuojama transrektine ultrasonografija, atlikta 2000 metais Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Urologijos skyriuje. Biopsinės technikos metodika nuolat tobulinama ir dabar kaip standartas pirminei biopsijai atlikti rekomenduojamas 10 ir 12 biopsijų, nukreiptų į laterales priešinės liaukos dalis, protokolas.

Įvadas

Priešinės liaukos ligas gydytojai atpažindavo jau seniai, bet tik XIX a. pradžioje atskirtos dvi ligos – gerybinė priešinės liaukos hiperplazija ir priešinės liaukos vėžys. 1832 m. Benjamin Brodie aprašė ligas dviejų ligonių, kurie greičiausiai sirgo priešinės liaukos vėžiu. Tyrėjai nurodė akmens kietumo priešinę liauką ir metastazes stubure (1). Vėliau priešinės liaukos vėžys buvo aprašomas labai retai, t. y. pavieniais atvejais. H. Thompson, J. Albarran ir N. Halle 1873 ir 1900 m. aprašė 18 ir 14 ligonių, sergančių priešinės liaukos vėžiu, nurodydami, kad šia onkologine liga vyrai serga žymiai dažniau negu ji buvo diagnozuojama anksčiau (2, 3). Pirmąją priešinės liaukos biopsiją atliko ir aprašė Russel Ferguson Niujorko ligoninėje (1930) (4). Jis, kontroliuodamas pirštu, durdamas per tarpvietę, sėkmingai atliko priešinės liaukos aspiracinę biopsiją (18 dydžio adata). Tokiu pat būdu atlikdamas priešinės liaukos biopsijas, Russel Ferguson biopstatuose 70 proc. (o vėliau 86 proc.) atvejų paimdavo priešinės liaukos audinių. 1933 m. patologas S. W. Stewart nustatė priešinės liaukos vėžio diagnos-

tikos kriterijus, ištyręs 194 priešinės liaukos aspiratus (5). Tik 1940 m. prasidėjo priešinės liaukos biopsijų atlikimo technikos progresas. Tobulėjo instrumentai ir biopsinės adatos, skirtos transperinealinėms biopsijoms. 1937 m. A. Astraldi pirmasis atliko priešinės liaukos biopsiją per išeinamąją angą (6). 1954 m. aprašytos transuretrinės priešinės liaukos biopsijos, nustatant priešinės liaukos vėžį, tačiau P. Hudson įrodė, kad toks metodas yra netinkamas ir pavojingas diagnozuojant šią ligą (7). Kadangi instrumentai ir atlikimo technika nuolat buvo tobulinami, 1960 m. tapo populiarios transrektinės priešinės liaukos biopsijos, kontroliuojamos pirštu. S. Franzen ir kt. pasiūlė apiracinę transrektinę priešinės liaukos biopsiją atlikti kontroliuojant pirštu naudojant specialią lenktą adatą bei aspiracinį švirkštą (8). Po T. Esposti publikacijų pavyko įteisinti aspiracinės priešinės liaukos biopsijos atlikimą ambulatoriškai, kaip saugią procedūrą priešinės liaukos vėžiui diagnozuoti (9). Vėlesnius 10–15 metų priešinės liaukos aspiracija tapo labai populiari, prieinama ir dominuojanti. Labai išaugo skaičius patyrusių citopatologų, tiriančių priešinės liaukos aspi-

ratus. Pirmą transrektinį priešinės liaukos tyrimą ultragarsu atliko H. Takahasi ir T. Ouchi 1963 m. (10). Jie naudojo netobulą *A-mode* vaizdavimą, kuris sukurdamo labai blogus vaizdus, netinkamus naudojimui klinikinėje praktikoje. 1967 metais H. Watanabe aprašė radialinį priešinės liaukos skenavimą panaudojant 3,5 MHz daviklį, per kurį buvo galima stebėti kokybiškus priešinės liaukos vaizdus, tinkamus naudoti klinikinėje praktikoje (11). Transrektinis ultragarsinis tyrimas ir priešinės liaukos biopsijos buvo atliekamos 1980 m. (12). Tik 1987 m. vis dažniau buvo atliekamos transrektinės priešinės liaukos biopsijos kontroliuojant ultragarsu. Tuomet buvo vykdomas pagrindinis transrektinio ultragarsinio tyrimo ir aspiracinės priešinės liaukos biopsijos duomenų kaupimas. Biopsinių adatų ir spyruoklinių užtaisomų sistemų tobulinimas įgalino paimti priešinės liaukos bandinius histologiniam ištyrimui, sumažino pacientams diskomfortą. 1989 m. K. K. Hodge sukūrė sekstantinių priešinės liaukos biopsijų koncepciją, kuria vadovaujantis galima geriau pažinti priešinės liaukos anatomiją ir pagerinti priešinės liaukos vėžio diagnostiką (13). Tobulėjo ir transrektinės ultrasonografijos technika. 1989 m. pradėtas naudoti spalvos Doplerio transrektinis ultragarsinis tyrimas, kai galima sukurti priešinės liaukos kraujagyslių vaizdą realiame laike, tuo pat metu pateikti ir priešinės liaukos nespalvotą vaizdą (14). 1993 m. Doplerio signalas pradėtas apdoroti kompiuteriu – sukurtas kompiuteriu kontroliuojamas transrektinis ultragarsas AUDEX, kiek vėliau ANN sistemos, kuriomis apskaičiuojama priešinės liaukos vėžio tikimybė matomam priešinės liaukos vaizdui. Esamos vaizdo charakteristikos koreguojamos remiantis anksčiau atliktų manipuliacijų patirtimi (14). 1995 m. įdiegtas spalvotas galios Dopleris, pagrįstas Doplerio galios spektro nustatymu – tai įgalino žymiai pagerinti priešinės liaukos kraujotakos įvertinimą. Tobulėjant technikai, 1996 m. pradėtas naudoti kompiuteriu apdorotas trijų matmenų transrektinis ultragarsas, kurį naudojant galima tiksliau lokalizuoti navikinius pakitimus, ypač suderinus jį su spalvos ir galios Dopleriu. 1997 m. pradėtos naudoti kontrastinės medžiagos tiriant priešinę liauką transrektiniu ultragarsu transrektaliai (14). Lietuvoje sekstantinės biopsijos atliekamos nuo 1999 m.

Priešinės liaukos biopsija, atliekama kontroliuojant pirštu

Priešinės liaukos biopsija, atliekama kontroliuojant pirštu, ilgą laiką buvo pagrindinis tyrimo metodas, kurį naudojant galima paimti priešinės liaukos audinių morfologiniam tyrimui. Dažniausiai buvo tiriami pa-

cientai, kuriems rasta mazgų priešinėje liaukoje arba priešinės liaukos induracija, t. y. kai galima įtarti vėžį. Transperinaliai atliekant priešinės liaukos biopsiją, net 30 proc. atvejų buvo galima diagnostinė klaida, net esant lokaliems mazgams (15). Diagnostinis tikslumas labai priklausė nuo tyrėjo patirties ir ligos stadijos. Atliekant priešinės liaukos biopsiją, kontroliuojamą pirštu, lengviau buvo nustatyti vėlesnę priešinės liaukos vėžio stadiją. Patvirtinant šią koncepciją, W. Catalonia atliko priešinės liaukos biopsijas iki operacijos 71 pacientui (15). Jiems buvo atliktos transvezikinės prostatektomijos įtarus gerybinę priešinės liaukos hiperplaziją. Priešinės liaukos vėžio nerasta 24 vyrams, kuriems nebuvo priešinės liaukos induracijos, bet 4 iš 36 (11 proc.) rasta minimali induracija ir 5 iš 11 (45 proc.) – ryškesnė induracija. Šie duomenys dar kartą patvirtino koncepciją, kad didžiąjai daliai pacientų, sergančių priešinės liaukos vėžiu, yra didesnio laipsnio induracija, nustatoma čiupiant. Pacientams, kuriems čiupiant per *rectum* randama pakitimų, turi būti tiriami, ieškant priešinės liaukos vėžio, taip pat būtina atlikti priešinės liaukos biopsijas. Žinoma, jog maži mazgai ar induracijos plotai priešinėje liaukoje gali būti lengvai apčiuopiami. Skirtumo tarp gerybinės hiperplazijos ir vėžio negalima nustatyti atliekant tik tyrimą pirštu. Duomenys rodo, kad pacientams, kuriems čiupiant randama pakitimų priešinėje liaukoje, 25–35 proc. atvejų galimas vėžys (15). Priešinės liaukos biopsija kontroliuojant pirštu dažniausiai atliekama transrektaliai, naudojant Franzen instrumentą, kurį sudarė adatos laikiklis, biopsinė adata ir aspiracinis švirkštas. Ši procedūra susijusi su didele infekcijos rizika, nes biopsinė adata durinama per *rectum* gleivinę. Nustatyta, kad, naudojant didesnio diametro adatas (pvz., 14 dydžio), infekcinių komplikacijų ir kraujavimas užfiksuota 17–48 proc. atvejų priklausomai nuo paskirto antibiotiko infekcijos profilaktikai. Naudojant plonesnes adatas (18–20 dydžio), šių komplikacijų dažnis sumažėdavo vidutiniškai iki 1 proc. (16).

Transperinalinės priešinės liaukos biopsijos nebuvo plačiai naudojamos dėl mažo tikslumo duriant per *perineum* į pakitimus, esančius priešinėje liaukoje (didelis plonų adatų lankstumas, priešinės liaukos paslankumas atliekant aspiraciją). Įdiegus į klinikinę praktiką spyruoklines biopsijos sistemas, buvo galima paimti priešinės liaukos bandinį histologiniam biopato ištyrimui, pacientams sumažėjo skausmas ir diskomfortas. Tokios biopsijos buvo atliekamos naudojant *Tru-Cut* arba *Vim-Silverman* 18–20 dydžio adatas, kuriomis galima paimti priešinės liaukos biopato histologiniam ištyrimui.

Aspiracinė priešinės liaukos biopsija

Atlikti keli tyrimai, kur dalyvavo labai mažas tiriamųjų skaičius. Šių tyrimų metu buvo lyginama aspiracinė priešinės liaukos biopsija su *Tru-Cut* biopsija (17). Nustatytas aspiracinės biopsijos jautrumas 90 proc. ir specifiškumas – 100 proc. *Tru-Cut* biopsijos jautrumas – 82 proc., specifiškumas – 100 proc. (17). Tačiau žinoma, kad priešinės liaukos biopsijos (atliekant *Tru-Cut* biopsijas) įgalina nustatyti ne tik priešinės liaukos vėžį ar jį paneigti, bet galima nustatyti ir histopatologinę priešinės liaukos vėžio gradaciją (18). O aspiracinės biopsijos medžiagoje dažniausiai nustatomas priešinės liaukos vėžys arba paneigiama diagnozė. Pavyzdžiui, priešinės liaukos gerai diferencijuotos karcinomos ląstelės histologiniame preparate atrodo kaip normalaus dydžio ląstelės, o gerai diferencijuotos karcinomos ląstelės aspiraciniame bioplate yra vienodos ir dažnai atrodo kaip ląstelių klodas. Mažesnės diferenciacijos ląsteles priešinės liaukos aspirate sunkiau atskirti nuo šios liaukos normalaus epitelio ląstelių. Didėjant nediferencijuotų ląstelių skaičiui, citopatologiniai vaizdai labai varijuoja, vienodų ląstelių klodai retesni. Tokie navikai atrodo kaip ląstelių grupės, dažniau intaktinės liaukų struktūros surandamos. Reliatyviai vidutinio ar normalaus dydžio priešinės liaukos susijusios su mažesniu Gleason laipsniu. Nediferencijuotos karcinomos atrodo kaip solidiniai ląstelių klodai arba pavienės ląstelės. Kita citologinė ir histopatologinė diagnozė yra priešinės liaukos intraepitelinė neoplazija, laikoma ikivėžiniu priešinės liaukos susirgimu, rodančiu didelę tikimybę supiktybėti (19, 20). Kai kurių studijų autoriai nurodo, kad beveik 25 proc. pacientų, kuriems nustatyta intraepitelinė neoplazija, randamas ir priešinės liaukos vėžys (19). Dabar vyrauja nuomonė, kad, suradus priešinės liaukos intraepitelinę neoplaziją, tikslinga kartoti priešinės liaukos biopsijas ir, neradus priešinės liaukos vėžio, pacientą stebėti kartojant biopsijas. Citopatologai gali nustatyti intraepitelinės neoplazijos diagnozę ir aspirato medžiagoje (21). J. Maksem duomenys rodo, kad aspirato medžiagoje displazija nesusijusi su karcinoma vidutiniškai 10 proc. atvejų, bet su mažo tūrio karcinomomis susijusi daugiau kaip 98 proc. atvejų. Be to, tai susiję su karcinomos nustatymu beveik 52 proc. atvejų (21). Gerai ir vidutiniškai diferencijuotos karcinomos dažniau susijusios su intraepiteline neoplazija, o blogai diferencijuotos karcinomos rečiau susijusios. Pažymėtina, kad panašios sąsajos būdingos tiriant priešinės liaukos audinius. J. Maksem, aprašydamas šiuos dėsningumus, teigė: „Nustatyta priešinės liaukos intraepitelinė neoplazija rodo jau esančią karcinomą bet kurioje šios liaukos vietoje jau tuomet, kai dar

nėra apčiuopiamų ir gydytinių pakitimų, taip pat rodo galinčią atsirasti priešinės liaukos karcinomą“. Tokie pacientai, kuriems arba aspiracinės biopsijos aspirate, arba biopsiniame stulpelyje, arba didesniame kiekyje medžiagos po priešinės liaukos transrektinio ultragaso ar po transvezinės prostatektomijos nerandama karcinomos, tačiau nustatoma intraepitelinė neoplazija, turi būti stebimi ir periodiškai tiriami dėl galimo priešinės liaukos vėžio (21). Anksčiau, jei pacientas buvo stebimas atliekant aspiracines priešinės liaukos biopsijas, jos būdavo atliekamos darant 3–6 mėnesių pertrauką, reguliariai tiriant digitaliai per *rectum*. Aspiracinė priešinės liaukos biopsija anksčiau buvo pagrindinis priešinės liaukos vėžio morfologinio patvirtinimo metodas. Teigiamos šio metodo savybės: nesudėtingas, greitai atliekamas, mažai skausmingas, patogus per *rectum* nustačius apčiuopiamus pakitimus. Jį buvo galima atlikti ambulatoriškai, be anestezijos, jis buvo gerai toleruojamas. Aspiracinės biopsijos metu buvo galima iširti visas ląsteles, paimtas aspiruojant tuo pat metu iš kelių priešinės liaukos dalių, tuo tarpu priešinės liaukos stulpelis fiksuoja tik tam tikrą jos dalį (22, 23). Dažniausios aspiracinės priešinės liaukos biopsijos komplikacijos: hematurija, šlapimo susilankymas, urologinės sistemos infekcija ir urosepsis. Aspiracinės biopsijos neigiama savybė buvo ta, kad jai atlikti reikalinga urologo patirtis, norint paimti pakankamą kiekį aspirato ištyrimui. Reikėjo ir patyrusio citopatologo, o citologinio tyrimo išvada neatitiko gydymo taktikos reikalavimų. Be to, ruošiant citologiniam tyrimui preparatą, buvo galimas dalinis ar net visiškas pakitusios ląstelės išplovimas. Dabar aspiracinė biopsija diagnozuojant priešinės liaukos vėžį, nedaroma.

Priešinės liaukos biopsijų metodikos

A. Transperinalinė biopsija, kontroliuojama pirštu. Tarpvietė valoma antiseptiniu tirpalu. Kojos ir apatinė pilvo dalis užklojama sterilia medžiaga. Rodomasis pirštas įkišamas į *rectum* ir apčiuopos būdu tikrinama priešinė liauka. Jei biopsija atliekama sukėlus vietinę anesteziją, adata įduriama į *perineurum* vidurinę liniją ir injekuojami audiniai poodyje iki priešinės liaukos kapsulės, bet jokių būdu ne į priešinę liauką. Kontroliuojant pirštu per *rectum*, biopsine adata duriama per tarpvietę ir paimama biopsija iš įtariamų vietos.

Tokiu būdu dažniausiai buvo paimamos 3–4 biopsijos iš įtartinų vietos. Taip pat paimama medžiagos iš nepakitusios priešinės liaukos dalies. Po biopsijos pacientui 3–4 dienas skiriama plataus veikimo geriamųjų antibiotikų (24, 25). Dažniausiai tokių biopsijų

komplikacija būdavo hematurija. Ūminis šlapimo susilaikymas atsirasdavo mažiau kaip 1 proc. pacientų. Neretai po biopsijos pacientai stebėdavo hemospermiją, kuri per kelias savaites išnykdavo. Tačiau transperinalinės biopsijos, atliekamos kontroliuojant pirštu, atliekamos labai retai.

B. Transrektalinė priešinės liaukos biopsija, atliekama kontroliuojant pirštu, gali būti aspiracinė ir stulpelinė. Aspiracinės atliekamos aukščiau aprašyta Franzen metodika, o stulpelinės panašiai kaip transperinalinės. Dažniausiai naudojamos nedidelio diametro (18–20) adatos kartu su automatinėmis biopsinėmis sistemomis, kurios mažina skausmą, be to, galima paimti didesnę kiekį biopstatų.

Paruošus pacientą (geriausiai tyrimo dieną po valomosios klizmos), biopsinę adatą užmovus ant rodomojo piršto, atsargiai kišamas pirštas į *rectum*, adatą nukreipiant pakitimų link, praduriama *rectum* gleivinė ir paimama medžiagos iš priešinės liaukos. Šia technika dažniausiai paimami 3–4 bandiniai. Taip pat paimami bandiniai iš nepakitusių vietų. Nustatyta, kad transrektinės priešinės liaukos biopsijos yra tikslesnės negu transperinalinės. Kadangi biopsinė adata praduria *rectum* gleivinę, dažnesnės komplikacijos, kaip urologinės sistemos infekcija ar net sepsis (16, 26–28). Dėl šios priežasties daugelis urologų dabar skiria valomąją klizmą prieš biopsiją, pacientams vieną dieną prieš procedūrą skiriama geriamųjų plataus veikimo antibiotikų, kurių skiriama ir po biopsijos. Skiriant antibiotikus, infekcinių komplikacijų dažnis mažiau kaip 1 proc. Dažnesnis kraujavimas iš *rectum* pažeidus hemoroidinius mazgus, bet dažniausiai kraujavimas sustoja pritaikius lokalių suspaudimą. Kraujavimui tęsiantis, reikėtų hemoroidinio mazgo defektą, kontroliuojant anoskopu, susiūti.

C. Ultragarso kontroliuojama biopsija. Ultragarso kontroliuojamos biopsijos atliekamos naudojant radialinius ir (ar) linijinius skanerius. Biopsija atliekama steriliai paruošus *perineum* ir steriliai apklojus. Pradėjus naudoti radialinius skanerius, prieš *perineum* būdavo pastatomas stovas su daugybe skylių, kurių eiga būdavo žymima punktyrine linija ekrane. Duriant adatą į *perineum* ir priešinę liauką per atitinkamą skylutę, paimama biopsija iš norimos vietos. Naudojant linijinius daviklius, priešinė liauka ekrane buvo matoma sagitaliniu pjūviu. Naudojant multiplaninius daviklius, priešinės liaukos vaizdas išgaunamas dviejose plokštumose. Prieš atliekant biopsiją, kontroliuojamą echoskopu, iš pradžių skenuojant kas 0,5 cm, apžiūrima visa priešinė liauka nuo pagrindo iki viršūnės. Kai ekrane pasirodo vieta, iš kurios planuojama paimti biopstatą, į daviklio biopsinį kanalą įkišama adata, kuri ekrane matoma kaip ryškus echodensinis šešėlis.

Tiksliai nustačius daviklio vietą, adata įduriama per *rectum* ir priešinės liaukos kapsulę ir paimama biopstatas iš norimos vietos. Šios sistemos trūkumas tas, kad negalima pajudinti adatos, nes biopstatas bus paimtas arba distaliau, arba proksimaliau numatytos vietos.

Judinant daviklį, galima apžiūrėti priešinę liauką nuo pagrindo iki viršūnės išskiriant jos viršūnę, vidutinę dalį ir pagrindą. Tačiau kartais sunku apžiūrėti priešinės liaukos pagrindą, ypač esant ryškiai vidurinei skilčiai. Šioje vietoje sėklinės pūslelės geriau matomos kaip simetriškai išsidėsčiusios struktūros ties priešinės liaukos pagrindu, ypač kai šlapimo pūslė nedaug prisipildžiusi. Sėklinių pūslelių dydis gali būti įvairus, tačiau visuomet jos aiškiai matomos, kai nėra patologijos. Šie organai yra mažiau echogeniški negu priešinė liauka. Jie prasideda ties priešinės liaukos pagrindu ir šlapimo pūslės kakleliu ir tęsiasi lateraliau lygiai greičiai *rectum* sienelės. Jaunesniems vyrams priešinė liauka yra trikampio formos, tačiau su amžiumi, vystantis gerybiniai priešinės liaukos hiperplazijai, ši liauka padidėja daugiau išilgai negu skersai. Priešinė liauka didėja abiem kryptimis. Kartais priešinės liaukos dydis padidėja dukart. Priešinės liaukos kapsulė plonėja, tačiau išlieka matoma kaip vientisa ir nenutrūkstanti. Dažniausiai priešinė liauka atrodo kaip simetriška, turinti vienodą, homogenišką šešėlį, tačiau neretai esti ir didesnio ar mažesnio echogeniškumo vietų. Skaneris su linijiniu davikliu rodo priešinę liauką išilginiu pjūviu. Kiti skanerių tipai taip pat gali rodyti išilginį pjūvį. Per šį pjūvį priešinė liauka vidurinėje linijoje esti ovalo formos. Tiriant lateraliau, priešinės liaukos kapsulės vientisumas nutrūksta. Per šį pjūvį aiškiai nustatomos vidurinės linijos proporcijos. Matoma simfizė ir Retzius tarpas. Priešinės liaukos viršūnė turi aiškų kontūrą, taip pat gerai išryškėja šios liaukos pagrindas ir šlapimo pūslė. Sėklinės pūslelės vėlgi matomos kaip sumažėjusio echogeniškumo maišeliai už šlapimo pūslės. Dažniausiai esti būdingas jų susiaurėjimas ties priešinės liaukos pagrindu, kur sėklinės pūslelės ir *vas deferens* įteka į šios liaukos pagrindą. Transperinalinės biopsijos sagitaliniu pjūviu dažnai atliekamos naudojant linijinį daviklį. Apžiūrėjus visą priešinę liauką, tuomet, kai matoma biopsijos vieta, adata įkišama į priešinę liauką. Šio metodo privalumas yra tas, kad tyrėjas gali kontroliuoti, kaip giliai įkišta adata, koreguodamas su norimos biopsijos vieta. Per šį pjūvį galima labai tiksliai paimti biopstatą iš norimos vietos. Tačiau transperinalinis priešinės liaukos biopstatas paėmimas dažnai būna biopsinės adatos lankstumu ir priešinės liaukos nestabilia padėtimi, judinant daviklį *rectum* angoje. Todėl nei linijinis, nei radialinis daviklis šiuo atveju nesukuria tokių apžiūros ir biopsijos paėmimo priva-

lumų kaip naudojant transrektinį daviklį. Transrektinė biopsija gali būti atliekama tik su sagitaliniu davikliu, bet dažniausiai naudojami biplaniniai davikliai.

Prieš atliekant transrektinę biopsiją, daugelis klinikistų pacientui skiria geriamųjų antibiotikų ir valomąją klizmą. Kaip ir transperialinė biopsija, rektinė gali būti atliekama tiek lateralinėje *decubitus*, tiek litotomijos padėtyje, proklausomai nuo tyrėjo parinktos taktikos.

Kai kurie klinikistai guldo pacientą kniūpsčiomis, tikėdami versija, kad, ištekėjus kraujui iš priešinės liaukos ir periprostatinių venų, pagerėja šios liaukos vaizdas. Daugelio šiuolaikinių echoskopų ekrane rodoma numatoma adatos kryptis. Kadangi dauguma biopsijų atliekama naudojant biplaninius daviklius, tyrėjas gali labai tiksliai paimti biopatą iš norimos vietos.

Biopsinės sistemos sukurtos ir tobulinamos aspiratui ir biopatui paimti priklausomai nuo tyrėjo poreikių. Šios sistemos, naudojant automatinę šūvio technologiją, įgalina paimti biopsinį stulpelį sukeliant minimalų diskomfortą pacientui. Sepsio galimybė po transrektinės biopsijos yra mažesnė nei 1 proc., tačiau ji yra didesnė negu atliekant transperialinę biopsiją.

M. Rifkinas išsamiai aprašė privalumus, neigiamas savybes ir komplikacijas tiek transrektinių, tiek transperialinių biopsijų (29). Abu būdai yra geri, jei procedūra atliekama atsargiai. Jas atliekant, pacientai būna skirtingose pozicijose, tačiau, kaip minėta, atliekant transrektinę biopsiją, skausmas esti daug mažesnis. Tokios komplikacijos, kaip hematurija, kraujas išmatose, kraujas spermoje yra dažnesnės atliekant transrektinę biopsiją. Tačiau, naudojant plonesnes adatas, šis skirtumas nedidelis. Septinės ir urologinio trakto infekcijos komplikacijos yra dažnesnės po transrektinių biopsijų, tačiau, skyrus pacientui valomąją klizmą, antibiotikų profilaktikai ir naudojant plonesnes adatas, šių komplikacijų pavyksta išvengti.

Transrektinė ultrasonografija – biopsijos į matomus pakitimus

Atliekant priešinės liaukos biopsijas į įtartinas vietas, nustatyta, kad navikas dukart dažniau randamas hipoechogeniniuose plotuose palyginti su izoechogeniniais (30). Vidutiniškai 30–50 proc. hipoechogeninių plotų, esant priešinės liaukos vėžiui, esti periferinėje zonoje (31). Tuo tarpu hipoechogeniniai pakitimai tranzicinėje zonoje dažniau traktuojami kaip gerybiniai (32). Tik 60 proc. kliniškai nustatytų priešinės liaukos vėžio atvejų yra hipoechogeniški (32–34), o tranzitinės zonos vėžys dažniau randamas priekinėse priešinės liaukos dalyse arčiau viršūnės ir vidurinės linijos (zona, kur neįmanoma rasti priešinės liaukos vėžio, remiantis tik transrektinės ultrasonografijos

(TRUS) vaizdu). Remiantis tik TRUS matomais pakitimais, galima nustatyti 50 proc. priešinės liaukos vėžio atvejų (35). Be to, hipoechogeninių zonų įvertinimas yra subjektyvus. TRUS matomų pakitimų biopsijų jautrumas ir specifiškumas per mažas (36). Daugelis tyrėjų nurodo, kad, nenaudojant sisteminių sekstantinių biopsijų, t. y. atliekant tik TRUS matomas biopsijas, net 60 proc. priešinės liaukos vėžio atvejų nerandama (30, 32, 33). Didelėse S. Melchior ir M. Brawer studijose, kur dalyvavo 2231 pacientas ir jiems atliktos sekstantinės priešinės liaukos biopsijos, 31 proc. pacientų su hipoechogeniniais pažeidimais rastas priešinės liaukos vėžys (30). Esant net 90 proc. teigiamai prognozei, pacientams, kuriems, tiriant per *rectum*, įtariamas priešinės liaukos vėžys, 25 proc. atvejų nenustatomas priešinės liaukos vėžys, jei punktuojami hipoechogeniniai plotai (30). Taip patvirtinta būtinybė atlikti biopsijas ir iš normalaus echogeniškumo zonos. Tačiau biopsijų iš hipoechogeninių zonų svarba didelė, ypač jei kartu atliekamos sisteminės priešinės liaukos biopsijos ir biopsijos į matomus pakitimus. Yra duomenų, kad priešinės liaukos vėžys dažniau diagnozuojamas pacientams, kuriems randama hipoechogeninių pakitimų palyginti su tais, kurių priešinės liaukos echogeniškumas normalus (30). M. Norberg ir kt. nurodė, kad, atliekant biopsijas į TRUS matomus pakitimus ir kartu sisteminės biopsijas, pagerina tyrimo jautrumą iki 15 proc., bet tik tuomet, kai paimami tik keliais daugiau kaip šeši (8 ar 10 – tai priklauso nuo priešinės liaukos dydžio) biopsiniai stulpeliai (37). Perspektyviojoje studijoje, kur dalyvavo 483 pacientai, J. Presti ir kt. įrodė, kad daugiau kaip 10 biopsijų schema, kai papildomų biopsijų kryptis esti lateraliau link periferinės zonos, didina vėžio nustatymo galimybę 14 proc., taip atmetant būtinybę atlikti biopsijas į hipoechogeninius pažeidimus (38). J. Reitburgen ir kt., atlikę papildomas priešinės liaukos biopsijas į hipoechogeninius pakitimus 1546 pacientams, nustatė, kad 5 proc. priešinės liaukos vėžio atvejų yra nustatoma be papildomų biopsijų į hipoechogeninius pakitimus (39). Įdomu pažymėti, kad priešinės liaukos vėžio įtarimų dažnis, nurodomas skirtinguose šaltiniuose, skiriasi. S. Melchior ir M. Brawer nurodo, kad 72 proc. iš 2231 paciento rasta hipoechogeninių pakitimų (30). M. Norberg ir kt. nustatė, kad 64 proc. iš 512 pacientų, rasta TRUS matomų pakitimų (37). Tačiau N. Fleshner ir kt. nurodė, kad tik 17 proc. vėžio atvejų nustatyta pacientams, kuriems nerasta rektalinių pakitimų, kai priešinės liaukos specifinis antigenas (angl. *prostate-specific antigene* – PSA) mažesnis nei 10 ng/ml, TRUS suradus hipoechogeninių pakitimų. Atliekant biopsijas tik į hipoechogeninius pakitimus,

Lentelė. Priešinės liaukos biopsijų ir transrekcinės ultrasonografijos raida

Metai	Įvykis
1930	Transperinalinė biopsija atliekama kontroliuojant pirštu
1937	Transrekcinė biopsija atliekama kontroliuojant pirštu
1954	Transrekcinė biopsija atliekama kontroliuojant pirštu
1960	Speciali aspiracinė adata durinama kontroliuojant pirštu
1963	Pirmoji transrekcinė ultrasonografija naudojant radialinį skenavimą
1968	Radialinis ir sagitalinis skenavimas naudojant transrekcinę ultrasonografiją
1981	Transperinalinė transrekcinė ultrasonografija kontroliuojama priešinės liaukos biopsijos
1987	Transrekcinės ultrasonografija kontroliuojama priešinės liaukos biopsijos
1988	Sisteminių sekstantinių biopsijų pradžia
1989	Spalvos Doplerio transrekcinė ultrasonografija
1993	Kompiuterinis signalo apdorojimas
1995	Galios Doplerio transrekcinė ultrasonografija
1996	Trijų matmenų transrekcinė ultrasonografija
1997	Kontrastinė ultrasonografija
1997	Dauginių (>6) priešinės liaukos biopsijų pradžia
2003	Priešinės liaukos biopsijų skaičius pagal Vienos nomogramas

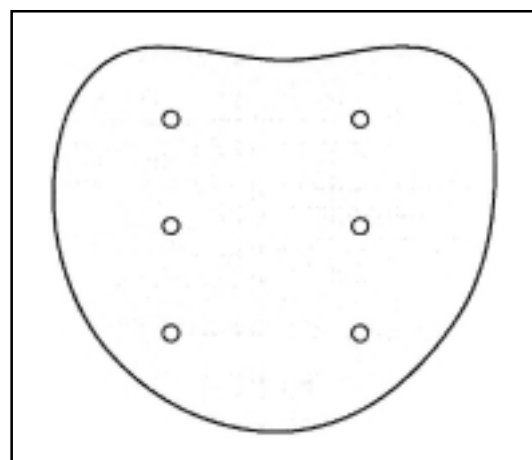
priešinės liaukos vėžio nustatymo dažnis buvo mažesnis nei 4 proc. (40). J. Gore ir kt., atlikdamas daugines priešinės liaukos biopsijas, nurodė, kad 6 proc. iš 396 pacientų rasta teigiamų TRUS pokyčių (41). Kai kurių studijų tyrėjai nurodė, kad tik 12 proc. pacientų, kuriems nerandama užčiuopiamų pakitimų, nėra TRUS ar endorektalinio magnetinio rezonanso pokyčių (42). Apibendrinant galima teigti, kad biopsijų į hipoechogeninius pažeidimus reikšmė išlieka atliekant jas kartu su sisteminėmis biopsijomis.

Sekstantinės priešinės liaukos biopsijos

Nepakankamas biopsijų tik iš hipoechogeninių plotų specifiškumas ir didelis atvejų skaičius nenustatomų priešinės liaukos vėžio atvejų skatino didinti biopsijų skaičių. Daugiau kaip prieš 10 metų K. K. Hodge aprašė sisteminę sekstantinę biopsiją, nurodydamas jų pranašumą palyginti su tikslinių biopsijų iš hipoechogeninių plotų (43). Sekstantinės biopsijos metu paimami šeši biopčiai iš įvairių priešinės liaukos dalių, t. y. tiek kairėje, tiek dešinėje: iš priešinės liaukos viršūnės, vidurinės dalies ir pagrindo. 1995 metais T. Stamey rekomendavo atlikti sekstantines biopsijas daugiau lateraliai, remdamasis faktu, kad priešinės liaukos vėžys dažniausiai esti periferinėje zonoje (44). Naujausiais tyrimais nustatyta, kad, atliekant vieną seriją sekstantinių biopsijų, nenustatoma 15–34 proc. kliniškai nustatomų priešinės liaukos vėžio atvejų. Remiantis M. Chen ir kt. studijomis, žinoma, kad beveik 70 proc. priešinės liaukos vėžio aptinkama periferinėje zonoje ir kad dauguma šio tipo vėžio randama post-

erolateralinėje periferinėje zonoje (vadinamajame priekiniame rage ties priešinės liaukos pagrindu) ir šalia vidurio linijos ties viršūne (45) (1 pav.).

Autoriai nurodo, kad tranzitinės zonos vėžys dažniau būna mažo tūrio (<0,5 cm³), esti daugiau priešinės liaukos priekyje vidurinėje linijoje. Kompiuterinis modeliavimas rodo, kad įprastinės parasagitalinės skilties vidurio, sekstantinės biopsijos neleidžia paimti mėginių iš tranzitinės zonos priekio, periferinės zonos vidurio ir apatinės dalies periferinės zonos priekinio rago (45). D. Keetch ir kt. nurodo, kad teigiamų biopsijų dažnis antroje sekstantinių biopsijų serijoje yra apie 20 proc. tiems pacientams, kuriems pirmoje sekstantinių biopsijų serijoje nerasta priešinės liaukos



1 pav. K. K. Hodge sekstantinės biopsijos schema
Horizontalus priešinės liaukos pjūvis.

vėžio (46). Kiti autoriai nurodo 20–40 proc. teigiamų biopsijų pakartotinėje serijoje pacientams, kurių yra padidėjęs PSA lygis. Tai rodo, kad, atliekant standartinės sekstantines priešinės liaukos biopsijas, nepakanka medžiagos iš periferinės zonos surasti priešinės liaukos vėžiui nustatyti, ypač didelėse priešinėse liaukose ($>45 \text{ cm}^3$) (47). Tikimybė nustatyti priešinės liaukos vėžį, atliekant sisteminės biopsijas, priklauso tiek nuo biopsijų skaičiaus, tiek nuo vietos bei krypties. Gali būti, kad sekstantinių priešinės liaukos biopsijų nepakanka ištirti priešinę liauką dėl navikinių pakitimų, nes tai nepakankamas būdas ištirti periferinę zoną, taip pat tranzitinę zoną bei priekinę priešinės liaukos dalį.

Išplėstinės (dauginės) priešinės liaukos biopsijos

Per pastaruosius kelerius metus vis didesnę susidomėjimą kelia efektyvesnės biopsijos schemos. Kai kuriose schemose nurodomas biopsijų skaičius svyruoja nuo 6 iki 18 (43, 36–47). Tranzitinės zonos biopsiatuose nurodomas mažas priešinės liaukos vėžio nustatymo dažnis (48, 49), bet pasirodė, kad, atliekant priešinės liaukos biopsijas lateraliau, šios liaukos adenokarcinoma nustatoma dažniau (50–53). Tačiau įvairios biopsijų schemos turi skirtingas priešinės liaukos vėžio nustatymo galimybes. Lyginant įvairius protokolus skirtingiems pacientams, dažniausiai nepavyksta nustatyti, kuris labiau jautrus, todėl, negalint atlikti tikslaus palyginimo, tokios biopsijos schemos galimos tik kai kuriems pacientams. Be to, nežinomos kiekvienos biopsijos technikos klaidingai neigiamos reikšmės. Dažnesnis priešinės liaukos vėžio nustatymas naujame išplėstinių biopsijų protokole dažniausiai susijęs su papildomomis biopsijomis, atliekamomis greta sekstantinių biopsijų schemos. Dažniausiai vėžinių pakitimų randama būtent šiuose papildomuose biopsiatuose. Tačiau iki šiol neaišku, ar vėžio nustatymo dažnis daugiau priklauso nuo biopsijų skaičiaus, ar nuo biopsijų vietos, ar abi aplinkybės yra vienodai svarbios (54–56). Prieš kelerius metus L. Nava ir kt. atliko randomizuotą studiją, kur dalyvavo 120 pacientų. Jiems nustatytas padidėjęs PSA, tačiau buvęs normalus rektalinis tyrimas ir nerasta pakitimų transrektinės echoskopijos metu. Tyrėjai įrodė, kad priešinės liaukos vėžio nustatymo dažnis didėja, jei daugiau atliekama priešinės liaukos biopsijų (57).

Atlikus 6 ar 12 priešinės liaukos biopsijų, vėžys nustatomas atitinkamai – 15 ir 18 proc. atvejų; atlikus 18 biopsijų (ambulatoriškai be anestezijos) vėžys diagnozuotas 32 proc. atvejų.

Komplikacijų dažnio skirtumas nereikšmingas visose trijose grupėse. Šios studijos tyrėjai rekomenduoja atlikti 12 biopsijų mažesnėse priešinėse liaukose

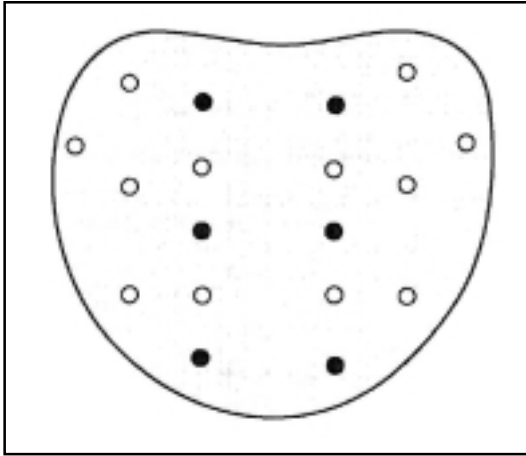
(iki 50 g) ir 18 biopsijų didesnėse priešinėse liaukose, nes priešinės liaukos vėžio nustatymo dažnis priklauso nuo šios liaukos svorio (57) (2 pav.).

Panaši L. A. Eskew studija, naudojanti penkių regionų protokolą su 13–18 biopsijomis, įrodė, kad imanoma nustatyti priešinės liaukos vėžį 40 proc. pacientų ir kad, atliekant sekstantines priešinės liaukos biopsijas, pirmą kartą nenustatoma iki 35 proc. vėžio atvejų (58) (3 pav.). L. A. Eskew rekomenduoja didesnę priešinės liaukos biopsijų skaičių pacientams, kurių PSA daugiau kaip 10 mg/ml. Standartinis sekstantinių biopsijų protokolai rekomenduojamas pacientams, kurių PSA yra didesnis. Dauguma išplėstinių biopsijų šios studijos tyrėjų atlikta sukėlus intraveninę anesteziją ir ne ambulatorinėmis sąlygomis, o tai riboja įprastų biopsijų atlikimą. Labai mažas priešinės liaukos vėžio atvejų skaičius vidurinėje priešinės liaukos linijoje, taip pat didelė kraujavimo ir stipraus skausmo rizika, autorių nuomone, neleidžia įprastu būdu biopsuoti šią zoną (58). J. Presti ir bendraautoriai atliko studiją, kur dalyvavo 483 pacientai, jiems atlikta po 10 sisteminių biopsijų. Be įprastų sekstantinių priešinės liaukos biopsijų atliktos keturios lateralinės biopsijos į periferinę zoną ties priešinės liaukos pagrindu ir papildomos biopsijos į tranzitinę zoną, jei priešinė liauka buvo didesnė kaip 50 cm^3 (38) (4 pav.).

Ši schema panaši į L. A. Eskew ir bendraautorių, kai neatliekama vidurio linijos biopsijų. J. Presti ir bendraautoriai rekomenduoja aštuonias biopsijas neatliekant punkcijų ties vidurio linija priešinės liaukos pagrindo srityje (38). Daugelis tyrėjų taip pat nurodo, kad, didinant biopsijų skaičių, nedidėja priešinės liaukos vėžio nustatymo dažnis. C. Naughton perspektyviojoje randomizuotoje studijoje 244 pacientams buvo atliekamos 6 ir 12 periferinės zonos biopsijų, t. y. atliekamos dvigubos sekstantinės biopsijos – papildomi šeši dūriai daromi lateraliau prie sagitalinės linijos. Palyginus rezultatus, nustatyta, kad papildomos šešios biopsijos nedidina priešinės liaukos vėžio nustatymo dažnio (59) (5 pav.).

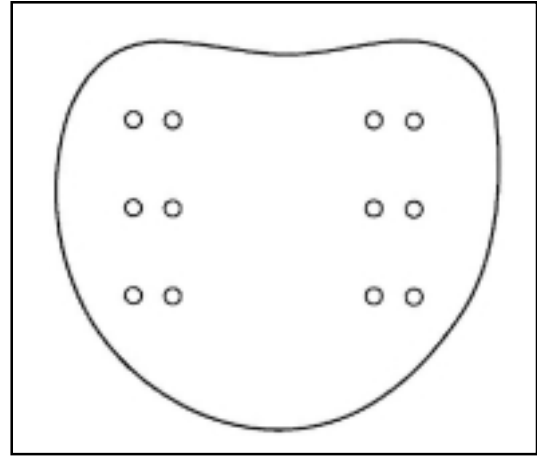
M. Levine su bendraautoriais, atlikdami pakartotines sekstantines priešinės liaukos biopsijas pacientams, kuriems čiuopiant pakitimų nerasta (netrukus po pirmos biopsijų serijos), padidino priešinės liaukos vėžio nustatymo dažnį 30 proc. (60). Jie taip pat įrodė, kad parasagitaliai viena kryptimi atliekamos biopsijos nėra geriausia pasirinkimas.

V. Ravery ir kt., atlikę studiją, kur dalyvavo 303 pacientai, įrodė, kad išplėstinis biopsijų protokolai, atliekant būtent po 10 priešinės liaukos biopsijų, gali padidinti vėžio nustatymo dažnį daugiau kaip 7 proc. ir būtent tiems pacientams, kuriems PSA mažiau nei 10 mg/ml, ir nerandama pokyčių tiriant per *rectum*, o

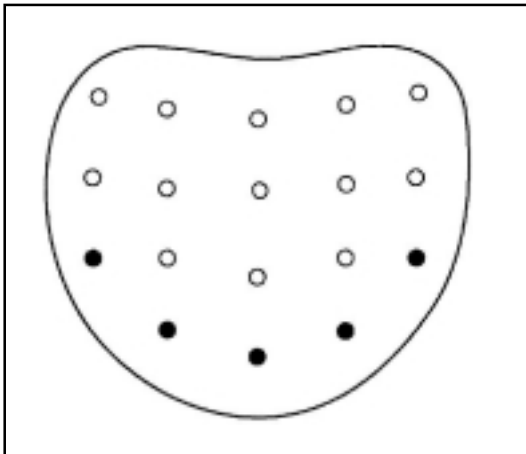


2 pav. L. Nava 18 biopsijų schema

- – tranzitinės zonos biopsijos išilgai vidurinės linijos, parauretraliai, 10° kampu su *urethra*.

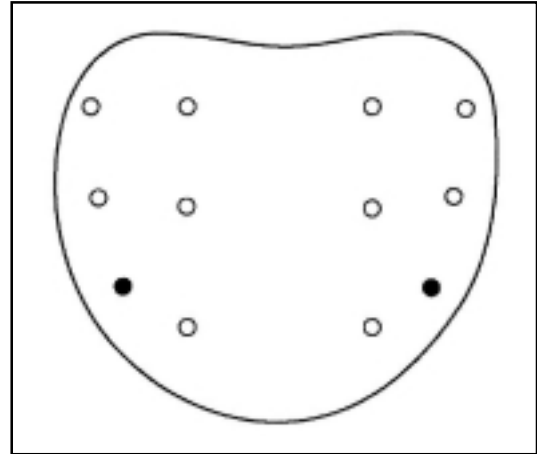


5 pav. C. Naughton biopsijų schema

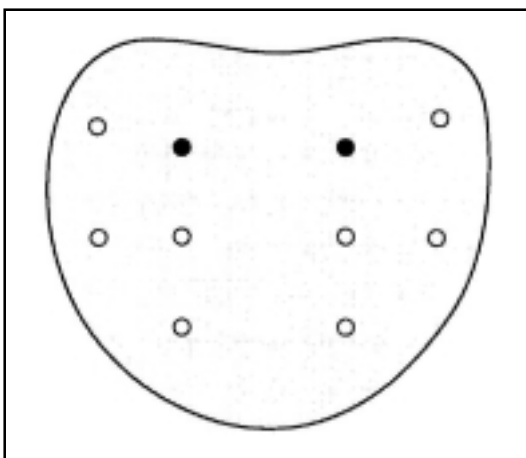


3 pav. L. A. Eskew biopsijų schema

- – papildomos priešinės liaukos biopsijos, kai priešinės liaukos tūris daugiau nei 50 cm^3 .

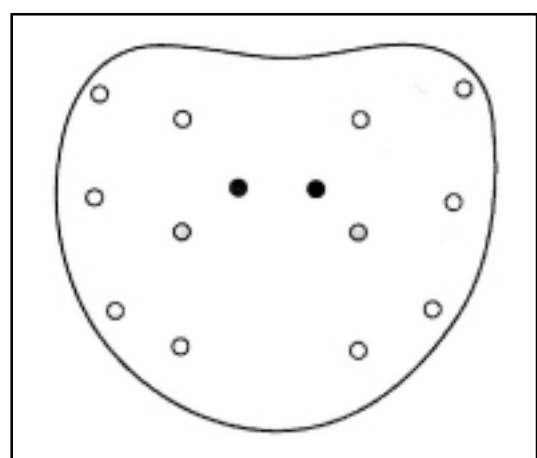


6 pav. V. Ravery biopsijų schema



4 pav. J. Presti biopsijų schema

- – rekomenduojama oktantinė biopsijų schema.



7 pav. J. Gore biopsijų schema

- – papildomos biopsijos, kai priešinės liaukos tūris daugiau nei 50 cm^3 .

priešinės liaukos tūris daugiau kaip 50 cm³ (61) (6 pav.).

Autoriai mano, kad priešinės liaukos vėžio nustatymo dažnis nesusijęs su didesniu biopsijų skaičiumi, tačiau priklauso nuo zonos, iš kurios imama biopato, ir nuo biopsijos krypties kampo. J. Gore ir kt. įrodė, kad priešinės liaukos vėžio nustatymo dažnį didina 10-ties biopsijų protokolai (41). Kai biopsijos atliekamos lateraliai ties priešinės liaukos pagrindu, vidurinė dalimi ir viršūne, ir medialiau ties vidurine dalimi ir priešinės liaukos viršūne. Toks biopsijų protokolai geresnis visose pacientų grupėse pagal priešinės liaukos tūrį ir PSA dydį. Pacientams, kurių priešinė

liauka mažesnė, pakanka aštuonių biopsijų atliekant sekstantinę biopsiją plus dvi lateralias ties pagrindu ir viršūne. Šios studijos tyrėjų dar kartą įrodyta, kad vėžys dažniausiai lokalizuojasi priešinės liaukos pagrindo srityje ir viršūnėje (įskaitant priekinį ragą), todėl biopsijos turi būti atliekamos šiose vietose (41) (7 pav.).

Lietuvoje pirmasis pranešimas apie transrektinių sekstantinių biopsijų patirtį Vilniaus universiteto Onkologijos institute pasirodė 2000 m. (62). Dauginės (daugiau kaip šešios) biopsijos Vilniaus universiteto Onkologijos institute atliekamos nuo 2003 m. (63).

Prostatic biopsy technique. Historical review

Algimantas Sruogis, Feliksas Jankevičius, Ugnius Mickys¹

Institute of Oncology, Vilnius University, ¹Lithuanian National Pathology Center, Lithuania

Key words: prostate cancer, prostatic biopsy, biopsy history.

Summary. This article contains histological review of prostate biopsies techniques from the digitally guided prostate biopsies to modern extended-core prostate biopsy protocols. The technique of transrectal ultrasonography (TRUS) guided biopsy of the prostate has evolved considerably since the original description by K. K. Hodge and colleagues. A better understanding of the zonal anatomy of the prostate coupled with 3-D mapping of tumors in early stage prostate cancer has led to more laterally-directed biopsies and an increase in the number of cores obtained in a single setting. Most investigators recommend sampling between 10 and 12 areas, with particular focus on the lateral segments of the gland. Data gained from systematic extended-core biopsy protocols offer the hope of providing both diagnostic and prognostic information and may help urologists and patients make better informed decisions when facing with the diagnosis of prostate cancer.

The first TRUS-guided sextant biopsy in Lithuania was performed at the Department of Urology, Institute Oncology of Vilnius University in 2000. Today the techniques used for TRUS-guided biopsies have evolved and now a protocol as a standard for an initial biopsy recommends obtaining 10 to 12 cores extended to lateral pattern.

Correspondence to A. Sruogis, Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių 1, 08660, Vilnius, Lithuania
E-mail: sruogis@loc.lt

Literatūra

- Brodie BC. Lectures on the diseases of the of the urinary organs. London: Longman, Green, Brown & Longman; 1849.
- Thompson H. Diseases of the prostate. London: Churchill; 1873.
- Albarran J, Halle N. Hypertrophie et neoplasies epitheliales de la prostate. *Ann Mal Org Gen Urin* 1900;18:113-8.
- Ferguson RS. Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and aspiration. *Amer J Surg* 1930;9:507-11.
- Stewart SW. Diagnosis of tumors by aspiration. *Amer J Path* 1933;9:801-12.
- Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutaneous Rev* 1937;41:421-6.
- Hudson PB, Findle AI, Trifilio A, Wolan CT. Prostatic cancer IX. Value of transurethral biopsy in search of early prostatic carcinoma. *Surgery* 1954;35:897-900.
- Franzen S, Giertz G, Zajicek J. Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy: Preliminary report. *Brit J Urol* 1960;32:193-6.
- Esposti TL. Cytologic diagnosis of prostatic tumors with the aid of transrectal aspiration biopsy. A critical review of 1,110 cases and a report of morphologic and cytochemical studies. *Acta Cytologica* 1966;10:182-6.
- Takahashi H, Ouchi TE. The ultrasonic diagnosis in the field of urology. Presented at the Proceedings of 4th meeting at Japanese Society of Ultrasonics in Medicine. Tokyo, Japan; 1964. p. 135-7.
- Watanabe H, Kato H, Kato T, et al. Diagnostic application of the ultrasonotomography to the prostate. *Jpn J Urol* 1968;59:279-97.
- Holm HH, Gammelgaard J. Ultrasonically-guided precise needle placement in the prostate and seminal vesicles. *J Urol* 1981;125:385-7.
- Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound-guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989;142:66-70.

14. Sedelaar JPMch, Vijverberg PLM, Reijke TM, Rosette JMCH, Kil PJM, Braeckman JG, Hendriks AJM. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. *Eur Urol* 2001;40:275-84.
15. Catalona WJ. Yield from routine prostatic needle biopsy in patients more than 50 years old referred for urologic evaluation: a preliminary report. *J Urol* 1980;124:844-6.
16. Crawford ED, Haynes AL, Story MW, et al. Prevention of urinary tract infection and following transrectal biopsy. *J Urol* 1982;127:449-51.
17. Bodner DG, Hampel N, Maksem JA, et al. Aspiration of the prostate. *World J Urol* 1987;5:62-4.
18. Maksem JA, Resnick MI, Johanning PW. Can a cytological grading system be predictive of Gleason's scores in aspiration cytology specimens of prostate carcinoma? *World J Urol* 1987;5:99-102.
19. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987;59:788-94.
20. Helpa PB. The biological significance of a typical hyperplasia of the prostate. *Virchows Arch (A)* 1980;387:307-17.
21. Maksem JA, Park CH, Johanning PW, et al. Aspiration biopsy of the prostate gland. *Urol Clin North Am* 1988;15:555-75.
22. Ljung B-M, Cherrie R, Kaufman JJ. Fine needle aspiration of the prostate gland: a study of 103 cases with histologic follow-up. *J Urol* 1986;135:955-8.
23. Narayan P, Jajodia P, Sten R, et al. A comparison of fine needle aspiration and core biopsy in diagnosis and grading of prostate cancer. *J Urol* 1989;141:560-3.
24. Smith JA Jr, Middleton RG. Detection and diagnosis, in clinical management of prostatic cancer. Chicago: Year Book Medical Publishing, Inc.; 1987. p. 1-22.
25. Catalona WJ. Diagnosis in prostate cancer. Orlando: Grune & Stratton; 1984. p. 48-56.
26. Eaton AC. The safety of transrectal biopsy of the prostate as an out-patient investigation. *Brit J Urol* 1981;53:144-6.
27. Thompson PM, Pryor JP, Williams JP, et al. The problem of infection after prostatic biopsy: the case of the transperineal approach. *Brit J Urol* 1982;54:740-63.
28. Dowlen LW, Block NL, Politano JA. Complications of transrectal biopsy of the prostate. *South Med J* 1974;67:1453-6.
29. Rifkin MD. Ultrasound of the prostate. New York: Raven Press; 1988. p. 130.
30. Melchior SW, Brawer MK. Role of transrectal ultrasound and prostate biopsy. *J Clin Ultrasound* 1996;24:463-71.
31. Langer JE. The current role of transrectal ultrasonography in the evaluation of prostate carcinoma. *Semin Roentgenol* 1999;34:284-94.
32. Partin AW, Stutzman RE. Elevated prostate-specific antigen, abnormal prostate evaluation on digital rectal examination and transrectal ultrasound and prostate biopsy. *Urol Clin N Am* 1998;25:581-9.
33. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;152:2304-7.
34. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol* 1995;153:1496-8.
35. Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol* 1997;158:2168-75.
36. Applewhite JC, Matlage BR, McCullough DL, Hall CM. Transrectal ultrasound and biopsy in the early of prostate cancer. *Cancer Control* 2001;8:141-50.
37. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Bush C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997;50:562-6.
38. Presti JCJ, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;163:163-6.
39. Reitburgen JBW, Kranse R, Kirrkels WJ, Hoedemaeker F, Schroder FH. Prostate cancer screening: value of the "seventh" targeted to visible lesions. *J Urol* 1997;157:58A.
40. Fleshner NE, O'Sullivan M, Premdass C, Fair WR. Clinical significance of small (less than 0.2 cm³) hypoechoic lesions in men with normal digital rectal examinations and prostate-specific antigen levels of less than 10 ng/ml. *Urology* 1999;53:356-8.
41. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, et al. Optimal combination of systematic and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 2001;165:1554-9.
42. Werner-Wasik M, Whittington R, Malkowicz SB, Corn BW, Arger P, Reisinger S, et al. Prostate imaging may not be necessary in nonpalpable carcinoma of the prostate. *Urology* 1997;50:385-9.
43. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-5.
44. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45:2-12.
45. Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncoso P. Detailed mapping of prostate carcinoma foci. Biopsy strategy implications. *Cancer* 2000;89:1800-9.
46. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-4.
47. Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, Remzi M, Kramer G, Roumeguere T, et al. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol* 2000;38:218-24.
48. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 1997;157:204-6.
49. Fleshner NE, Fair WR. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. *J Urol* 1997;157:556-8.
50. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JCJ. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 1998;160:2111-4.
51. Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. *Urol Int* 1997;59:239-42.
52. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Phil CG, Pileblad E. Outcome of the laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50-66 years. *Eur Urol* 2001;39:655-61.
53. Bauer JJ, Zeng J, Weir J, Zhang W, Sesterhenn IA, Connelly RR, et al. Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. *Urology* 1999;53:961-7.
54. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000;163:152-7.

55. Babaian RJ. Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. *Urology* 2000;55:453-6.
56. Toi A, Chen ME, Kamoi K, Troncoso PT, Babaian J. New biopsy strategy detects prostate cancers missed by conventional sextant biopsies. *J Urol* 1999;161S:322.
57. Nava L, Montorsi F, Consonni P, Scattoni V, Guazzoni G, Rigatti P. Results of a prospective randomized study comparing 6, 12, 18 transrectal ultrasound guided sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostatic ultrasound. *J Urol* 1997;157S:59A.
58. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:199-202.
59. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Omstein DK, Catalona WJ. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol* 2000;164:388-92.
60. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 159:471-5.
61. Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 2000;164:393-6.
62. Sruogis A. Ultragarsu kontroliuojama priešinės liaukos biopsija. Lietuvos ultragarsinės diagnostikos asociacijos, Vilniaus universiteto ir Kauno medicinos universiteto organizuotos mokslinės-praktinės konferencijos „Naujausios technologijos ultragarsinėje diagnostikoje“ medžiaga. (Ultrasound guided prostate biopsy. Material of conference organized by Lithuanian Association of Ultrasound Diagnostics, Vilnius University, and Kaunas University of Medicine: “Newest Technologies in ultrasound diagnostics.”) *Juodkrantė*; 2000 Jun 2–3. p.78-79.
63. Sruogis A, Jankevičius F, Ulys A, Mickys U. Naujovės atliekant transrektines priešinės liaukos biopsijas kontroliuojant echoskopu. (Innovations in ultrasound guided transrectal prostate biopsies.) *Sveikatos mokslai* 2003;28:140-3.

*Straipsnis gautas 2004 05 10, priimtas 2005 01 19
Received 10 May 2004, accepted 19 January 2005*