

Ενδείξεις για τη βιοψία του καρκίνου του προστάτη

***Θωμάς Αρβανιτάκης**

Ουρολογική Κλινική, Νοσοκομείου
«Ο Άγιος Σάββας»

*Αν. Διευθυντής

Σκοπός: Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να εκτεθούν οι σύγχρονοι προβληματισμοί για τη βιοψία του προστάτη. Συγκεκριμένα εκφράζονται απόψεις για το πότε, το πως και το πόσο συχνά θα πρέπει να γίνεται, όπως επίσης και για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Όλα αυτά βέβαια στηριγμένα στην μέχρι σήμερα συσσωρευμένη διεθνή εμπειρία και στις μελέτες της τελευταίας κυρίως δεκαετίας. Τέλος αναφέρονται περιληπτικά οι τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες, που σκοπό έχουν να καταστήσουν τη βιοψία του προστάτη ακόμα πιο αξιόπιστη και αποτελεσματική.

Εισαγωγή

Η βιοψία του προστάτη είναι σήμερα, ούτε λίγο ούτε πολύ, μια συνηθισμένη ρουτίνα στην καθημερινή πράξη του ουρολόγου. Περίπου 12 χρόνια πριν, οι ενδείξεις για τη λήψη της βιοψίας του προστάτη ήταν διαφορετικές και η πράξη συνοδευόταν από αξιόλογη νοσηρότητα. Απαιτούσε εξάλλου αξιόλογη εμπειρία και πολλές φορές οι ουρολόγοι ήταν συγκρατημένοι στην λήψη βιοψίας. Η διορθική όμως προσέγγιση καθώς και η ανάπτυξη καινούργιων εργαλείων για τη λήψη ιστοτεμαχίων, όπως επίσης και η εφαρμογή του διορθικού υπερηχοτομογράφου, με την βοήθεια του οποίου αναγνωρίζονται ευκολότερα και με μεγαλύτερη ακρίβεια οι ύποπτες περιοχές του προστάτη, άνοιξαν καινούργιους δρόμους και 'διεύρυναν' τις ενδείξεις για βιοψία του προστάτη. Παράλληλα, εμφανίστηκαν καινούργιες ενδείξεις, εκτός αυτής για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη (CaP), όπως η παρακολούθηση ασθενών μετά από ακτινοβολία ή ριζική προστατεκτομή, για έλεγχο πιθανής υποτροπής.

Λέξεις κλειδιά:

Διορθικό υπερηχογράφημα, βιοψία προστάτη, καρκίνος προστάτη, PSA

Μέχρι 10 χρόνια πριν η θεραπεία για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH) ήταν η διουρηθρική προστατεκτομή (TURP) και κατά συνέπεια υπήρχε πάντα ιστολογική εικόνα της μεταβατικής ζώνης. Πριν το 1985, χωρίς το προστατικό αντιγόνο (PSA) και τους υψηλής ποιότητας διορθικούς υπερηχοτομογραφους (TRUS), συχνά η TURP έθετε τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Σήμερα αντίθετα, αυτό θα πρέπει να αποτελεί εξαίρεση.

Στην περίπτωση μιας μη φυσιολογικής δακτυλικής εξέτασης (DRE) και/ή PSA και/ή TRUS, πριν αρχίσει οποιαδήποτε θεραπεία για την BPH, θα πρέπει να αποκλεισθεί το προστατικό καρκίνωμα.

Παρά το ότι δεν έχει (ακόμη) αποδειχθεί ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) μειώνει ουσιαστικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από τον καρκίνο του προστάτη, πολλοί άνδρες επιλέγουν να ελεγχθούν με DRE και PSA. Αυτό δημιουργεί ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με παθολογικά ευρήματα και πιθανώς ανάγκη για βιοψία. Ωστόσο, οι ενδείξεις για βιοψία του προστάτη συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο προβληματισμού.

Εξάλλου η εξατομίκευση για κάθε ασθενή είναι απαραίτητη, διότι κάποιιοι από αυτούς είναι καλύτερο να μην υποβληθούν σε βιοψία, μιας και το αποτέλεσμα της βιοψίας δεν θα άλλαζε την αντιμετώπισή τους.

Η αξία της καθοδήγησης με TRUS

Στο παρελθόν υπήρξε αμφισβήτηση για την αξία της καθοδήγησης της βιοψίας με υπέρηχο. Ο Weaver και συν. έδειξε την υπεροχή της χρήσης του υπερήχου, ενώ ο Renter και συν.¹ συγκρίνοντας την υπερηχογραφική καθοδήγηση με τη δακτυλική καθοδήγηση βρήκαν αντίστοιχες ευαισθησίες 88% και 74%. Συμπεράναν λοιπόν, μιας και ένα 12% των καρκίνων μπόρεσαν να ανιχνευθούν μόνο με δακτυλική καθοδήγηση, **ότι η ιδανική μέθοδος καθοδήγησης θα ήταν ένας συνδυασμός και των δύο.**

Βιοψία της μεταβατικής ζώνης

Η αξία των συστηματικών βιοψιών της μεταβατικής ζώνης έγινε αντικείμενο πολλών μελετών και ανακοινώσεων. Ο Bazinet και οι συν.² μελέτησαν 847 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε βιοψία του προστάτη (ύποπτη δακτυλική εξέταση με ή χωρίς υψηλό PSA). Από τους 279 ασθενείς στους οποίους ευρέθηκε καρκίνος του προστάτη, το 24,4% είχε θετικές βιοψίες της μεταβατικής ζώνης, αλλά μόνο το 2,9% είχε καρκίνο στη μεταβατική ζώνη αποκλειστικά. Σε άλλες μελέτες, ασθενείς με φυσιολογική DRE, στο 4,1% από τους 145 καρκίνους βρέθηκε καρκίνος στη μεταβατική ζώνη αποκλειστικά^{3,4}.

Επειδή αυτά τα ποσοστά κρίνονται πολύ χαμηλά, **δεν συνιστάται βιοψία της μεταβατικής ζώνης εξαρχής**

παρά μόνο σε ασθενείς με υψηλό PSA και προηγηθείσα αρνητική βιοψία της περιφερικής ζώνης^{2,5}.

Βιοψία των σπερματοδόχων κύστεων

Με τις μοντέρνες συσκευές διορθικών υπερηχοτομογράφων μπορούν εύκολα να ληφθούν βιοψίες των σπερματοδόχων κύστεων. Η θετική προγνωστική αξία είναι πολύ μεγάλη όταν αναγνωρίζεται ιστολογικά επιθήλιο σπερματοδόχου κύστης. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη λήψη απόφασης, που αφορά περαιτέρω θεραπεία, όταν στη βιοψία δεν αναγνωρίζεται επιθήλιο σπερματοδόχου κύστης. Εξάλλου δεν είναι σπάνιες οι ψευδώς αρνητικές βιοψίες των κύστεων. **Παρόλα αυτά μια θετική βιοψία σπερματοδόχου κύστης σαφώς επηρεάζει τη λήψη αποφάσεων, καθώς ο όγκος δεν θεωρείται εντοπισμένος και οι περισσότεροι ουρολόγοι δεν θα συνιστούσαν ριζική προστατεκτομή.**

Σε 30-50% των ασθενών με θετική βιοψία σπερματοδόχων κύστεων ανευρίσκονται μεταστάσεις στους λεμφαδένες και επομένως στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να διενεργείται (λαπαροσκοπική) πυελική λεμφαδεκτομή προ της ριζικής προστατεκτομής ή της ακτινοθεραπείας. **Επί κλινικών σταδίων >T2β ή όταν ανευρίσκεται PSA>10ng/ml οι πιθανότητες διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων είναι αυξημένες και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο βιοψίας αυτών.** Αν η βιοψία των σπερματοδόχων κύστεων είναι θετική ή το Gleason score στην βιοψία του προστάτη είναι ≥ 7 ή το PSA $>20\text{ng/ml}$ ενδείκνυται η πυελική λεμφαδεκτομή.

Η αξία της συστηματικής(τυχαίας) βιοψίας

Αναφέρθηκε νωρίτερα ότι η καθοδήγηση της βιοψίας με υπερηχογράφο είναι πιο ευαίσθητη από τη δακτυλική καθοδήγηση. Ωστόσο όλοι οι καρκίνοι δεν είναι υπό- ή υπερηχογενείς, επομένως κάποιιοι από αυτούς δεν φαίνονται στο υπερηχογράφημα.

Ο Garber και οι συν.^{1,6,7} βρήκαν ότι το 56% των όγκων φαινόταν φυσιολογικοί στο υπερηχογράφημα. Η έννοια λοιπόν των τυχαίων βιοψιών παραμένει σημαντική, όπως είχε αναγνωρίσει για πρώτη φορά ο Hodge και συν.

Οι Eskew και Brawer⁸ μελέτησαν μια σειρά από 1549 συστηματικές εξαπλές βιοψίες (συνολικά 9249) σε 1414 ασθενείς. Στους ασθενείς με ισοηχογενείς καρκίνους τα ιστοτεμάχια περιείχαν λιγότερο καρκινικό υλικό ανά προστάτη και το PSA ήταν χαμηλότερο. Ωστόσο δεν βρέθηκε διαφορά ως προς το Gleason score και το παθολογοανατομικό στάδιο. Οι Stamey, Hammerer και Huland⁹ μελέτησαν το υλικό από 651 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξαπλές βιοψίες. Σε 20% από τις περιπτώσεις με φυσιολογικό υπερηχογράφημα διεγνώσθη καρκίνος, κάτι που υπογραμμίζει την αξία των συστηματικών εξαπλών βιοψιών.

Η αυξανόμενη εμπειρία με τις εξαπλές συστηματικές βιοψίες, η συσχέτιση με τα ευρήματα από ριζικές προστατεκτομές και η πληθώρα από δημοσιεύσεις στον ιατρικό τύπο έκαναν προφανές ότι οι εξαπλές βιοψίες από την περιφερική ζώνη δεν είναι αρκετές για την εκτίμηση του προστάτη, ιδιαίτερα αυτού με μεγάλο μέγεθος.

Ο Rohl και και άλλοι ερευνητές^{10,11,12,13,14} δημοσιεύοντας τα αποτελέσματα μελέτης με το μοντέλο των sextant βιοψιών, ανάμεσα σε 962 άντρες με διαγνωσμένο από τη βιοψία (λόγω αύξησης του PSA) καρκίνο προστάτη, απέδειξαν ότι η διάγνωση στο 73% των καρκίνων αυτών έγινε με την πρώτη βιοψία, 91% με τη δεύτερη, 97% με την τρίτη και 99% με την τέταρτη βιοψία¹⁵.

Ο Norberg και συν. όπως και οι Babain και συν.¹⁴ χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο βιοψιών με 8-10 δείγματα βρήκαν καρκίνους από τους οποίους ένα 15% θα 'χάνονταν' με την κλασική εξαπλή βιοψία.

Ο Levin και συν. πρώτοι εκτίμησαν την αξία της 12πλης βιοψίας (12-core biopsy) χρησιμοποιώντας δύο σετ εξαπλών βιοψιών σε μια εξέταση ασθενούς¹². Απέδειξαν αύξηση στην συχνότητα ανίχνευσης του καρκίνου στο 31% σε σύνολο από το 21% με μόνο ένα σετ εξαπλών βιοψιών.

Η παθολογοανατομική ανάλυση απέδειξε ότι το μέγεθος των καρκίνων με τις 12 βιοψίες είναι μικρότερο σε σχέση με τις 6 και ότι η αύξηση του αριθμού των βιοψιών παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη^{16,17}.

Ο απαραίτητος αριθμός βιοψιών εξαρτάται από το μέγεθος του προστάτη.

Ο Uzzo και συν. απέδειξαν ένα ποσοστό ανίχνευσης 38% του καρκίνου σε προστάτες με όγκο πάνω από 50cc, σε σύγκριση με 23% σε προστάτες με όγκο μικρότερο από 50cc, χρησιμοποιώντας το κλασικό 6-πλό σύστημα βιοψιών.¹⁸

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε τη στρατηγική αύξησης του αριθμού των βιοψιών ανάλογα με την αύξηση του όγκου του προστάτη, στοχεύοντας στη βελτίωση της ανίχνευσης του καρκίνου.

Όμως ο Chen και συν. χρησιμοποιώντας εξομοίωση βιοψίας σε δείγματα ριζικής προστατεκτομής, έδειξαν ότι αυξάνοντας τον αριθμό των βιοψιών, σε μεγαλύτερους προστάτες, πιθανόν να αυξάνεται και η συχνότητα ανίχνευσης μη σημαντικών κλινικά καρκίνων¹⁹.

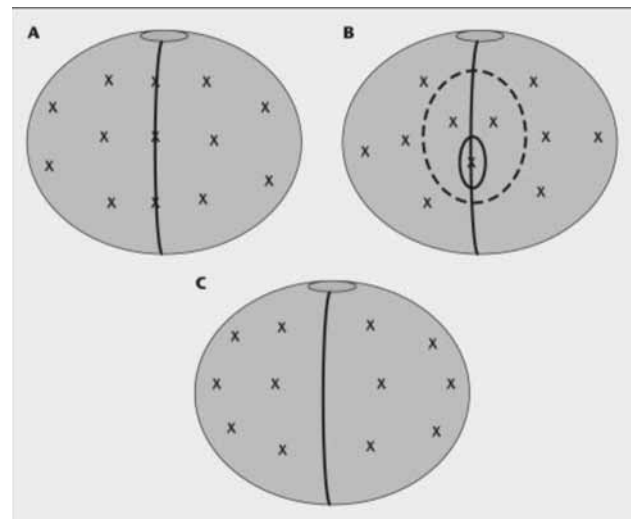
Βελτίωση στην ανίχνευση του καρκίνου μπορεί, εκτός της αύξησης του αριθμού των βιοψιών, να επιφέρει και η λήψη βιοψιών από 'πρόσθετες' περιοχές του προστάτη^{14,17,20,8,21,22}. (Εικ. 1)

Ο Eskew και συν.^{20,8} με την τεχνική της βιοψίας των 5 περιοχών αύξησαν τα δείγματα από τα κλασικά 6. Σε μία προοπτική μελέτη 119 ασθενών βρήκαν ότι 35% των καρκίνων βρέθηκαν στις 'πρόσθετες' περιοχές. Οι Harewood και Cleene καθώς και ο Gore και συν.²³ προσέθεσαν τις 'πλάγιες' βιοψίες στην κλασική εξαπλή και

ανακάλυψαν ότι το 50% των καρκίνων των περιφερικών ζωνών βρίσκονται στις περιοχές αυτές. Ο Terris και συν. απέδειξαν ότι το μεγάλο ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, μετά από την κλασική εξαπλή βιοψία, μπορεί να μειωθεί με τη λήψη δειγμάτων πιο πλάγια, έτσι ώστε να καλυφθεί η περιφερική ζώνη²⁴. Η λήψη όμως βιοψιών μόνο από τις 'πλάγιες' περιοχές θα είχε σαν αποτέλεσμα να μην διαγνωσθεί ο καρκίνος στο 7.3% των ασθενών²⁴.

Χρησιμοποιώντας τρισδιάστατη εξομοίωση με Η/Υ (3-dimensional (3D) computer simulation) ο Bauer και συν. χαρτογράφησαν τις θέσεις καρκίνου σε 201 παρασκευάσματα ριζικής προστατεκτομής²⁵, ενσωματώνοντας τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα μοντέλα βιοψιών (6,10 και 12 δειγμάτων). Βρέθηκε λοιπόν ότι η λήψη 'πλάγιων' βιοψιών συνέβαλλε σημαντικά στην ανίχνευση καρκίνου και ότι οι βιοψίες των 10 και 12 δειγμάτων ανίχνευσαν καρκίνο στο 99%, ενώ η κλασική εξαπλή 72,6%²⁵.

Το 29% των καρκίνων του προστάτη είναι μη ψηλαφητοί και τουλάχιστον 27% είναι μη ορατοί στον υπέρηχο(ισοηχογενείς). Αυτό σημαίνει ότι **βιοψίες που κατευθύνονται μόνο στις βλάβες (ψηλαφητές ή απεικονιστικές) είναι ανεπαρκείς και πρέπει να συνοδεύονται από τυχαίες βιοψίες. Σήμερα οι περισσότεροι ερευνητές παίρνουν εξαπλές βιοψίες, όταν δεν υπάρχει συγκεκριμένη βλάβη.**



Εικόνα 1.

(A) Βιοψία 13 δειγμάτων «5 περιοχών», 12,13 ενσωματώνει 4 δείγματα πλάγιων περιοχών.

(B) Βιοψία 11 δειγμάτων, 14 ενσωματώνει εγκάρσια δείγματα.

(C) Βιοψία 12 δειγμάτων, ενσωματώνει 6 δείγματα πλάγιων περιοχών.

Επανάληψη της βιοψίας

Σε μια ενδιαφέρουσα τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη ο Nava και συν.²⁶ προσέγγισαν το πρόβλημα των επαναλαμβανόμενων βιοψιών. Το δείγμα τους αποτελούσαν 120 άνδρες με υψηλό PSA, αλλά με φυσιολογικά δακτυλική εξέταση και διορθικό υπερηχογράφημα. Η μελέτη έδειξε ότι στην πρώτη και δεύτερη σειρά των εξαπλών βιοψιών βρέθηκε καρκίνος του προστάτη σε ποσοστά 16% και 17% αντίστοιχα, αλλά στην 3η σειρά το ποσοστό ήταν 32%. Η μεταβλητή που σχετιζόταν σημαντικά με την ανεύρεση καρκίνου στις επαναληπτικές βιοψίες ήταν το βάρος του προστάτη. Έτσι συστήνουν δύο εξαπλές βιοψίες για βάρη προστάτη < 40g και τρεις για βάρη >40g.

Για το ίδιο θέμα ο Roehrborn και συν.²⁷ μελέτησαν 123 άνδρες ύποπτους για καρκίνο, λόγω αυξημένου PSA και/ή σκληρίας στην DRE, που υποβλήθηκαν σε δεύτερη εξαπλή βιοψία (με TRUS), ενώ 22 από αυτούς υποβλήθηκαν και σε τρίτη. Το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου με τη δεύτερη βιοψία ήταν 23% (37% για ασθενείς με PSA>10 ng/mL και 19% για ασθενείς με PSA<4ng/mL!). Μόνο 2 από τους 22 (9%) που υποβλήθηκαν σε τρίτη βιοψία βρέθηκαν να έχουν καρκίνο. Και οι δύο είχαν ατυπία στις προηγούμενες βιοψίες.

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε ο Keetch και συν.³ που ανέφεραν ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου έως 96% με τις πρώτες 2 εξαπλές βιοψίες.

Συμπερασματικά, επί υποψίας καρκίνου μια δεύτερη εξαπλή βιοψία πρέπει 'πάντοτε' να γίνεται, εφόσον το αποτέλεσμα θα διαφοροποιήσει την αντιμετώπιση του ασθενούς. Σε περίπτωση ατυπίας ή βάρους προστάτη >40g δικαιολογείται και τρίτη βιοψία.

Ο Ranver και συν. έδειξε ότι επί πολλαπλών αρνητικών διορθικών βιοψιών δεν υπάρχει όφελος από πρόσθετη διορθική βιοψία.

Παρουσία PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia)

Η παρουσία PIN στη βιοψία έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης από πολλούς ερευνητές. Γενικώς θεωρείται ότι το υψηλόβαθμο PIN αποτελεί προκαρκινική κατάσταση, ανευρίσκεται δε σε 38-100% των ασθενών με CaP. Επομένως επί υψηλόβαθμου PIN η βιοψία πρέπει να επαναλαμβάνεται και μάλιστα όχι μόνο στις προηγούμενες θέσεις με PIN, αλλά και με τυχαίες βιοψίες.

Σύμφωνα με την προηγούμενη ενότητα, όταν υπάρχει ισχυρή υποψία για CaP, η βιοψία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται. Αν σε ένα από τα δείγματα αποκαλυφθεί υψηλόβαθμο PIN, οι βιοψίες θα πρέπει να επαναλαμβάνονται έως της ανεύρεσης καρκίνου, εφόσον βεβαίως αυτό θα καθορίσει την περαιτέρω θεραπεία. Αν βρεθεί φλεγμονή στη βιοψία, θέση έχει η μακρόχρονη θεραπεία

με αντιβίωση και επανέλεγχο του PSA. Αν μετά από 2 συνεχείς βιοψίες δεν ανευρίσκεται PIN, μπορεί κανείς να περιμένει για 3-6 μήνες παρακολουθώντας το PSA και τότε να αποφασίσει εκ νέου για πιθανή επανάληψη της βιοψίας.

Βελτίωση της αποτελεσματικότητας των βιοψιών

Προκειμένου να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα των βιοψιών θα πρέπει να βελτιωθούν οι ενδείξεις των βιοψιών. Αυτό σημαίνει πως θα πρέπει να μειωθούν οι μη απαραίτητες βιοψίες, ενώ ταυτόχρονα να αποφεύγουμε το να 'χαθούν' πολλοί καρκίνοι. Από τη στιγμή που η DRE δεν επιδέχεται βελτίωση, ενώ καινούργιες απεικονιστικές μέθοδοι δοκιμάζονται, αλλά δεν είναι ακόμα εφαρμόσιμες, το μόνο εργαλείο που μας μένει είναι το PSA και οι δείκτες που αυτό παράγει.

Η μαγνητική τομογραφία με ενδοορθικό σπείραμα βρίσκεται σε κλινική εφαρμογή, αλλά, αν και αρχικά είχε εισαχθεί με ενθουσιασμό, δεν φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση ή τη σταδιοποίηση του CaP.

PSAD

Ο πρώτος δείκτης του PSA είναι το PSA density (PSAD), που προκύπτει από τη διαίρεση του PSA με τον όγκο του προστάτη, όπως υπολογίζεται από το TRUS. Το όριο που χρησιμοποιείται είναι το 0,15ng/mL. Το PSAD θεωρείται σημαντικά πιο ειδικό, αλλά και σημαντικά λιγότερο ευαίσθητο από το PSA και το TRUS. Στις χαμηλές τιμές PSA ωστόσο (<10ng/mL) η σημαντικότητα αυτή χάνεται και φυσικά εκεί κυρίως είναι που θα θέλαμε να ξέρουμε αν ενδείκνυται μια βιοψία. Συνολικά, το PSAD δεν φαίνεται να είναι η λύση για τον υψηλό αριθμό αρνητικών βιοψιών. Ο Brawer,^{28,29,30} που ασχολήθηκε ιδιαίτερα με το PSAD, συμπέρανε ότι το απόλυτο μέγεθος του προστάτη παίζει σημαντικό ρόλο στο ποσοστό θετικών εξαπλών βιοψιών. Είναι λογικό ότι οι πιθανότητες να ανιχνευθεί δια της βιοψίας ένα μικρό, μη ψηλαφητό και ισοηχογενές, καρκίνωμα, μειώνονται όσο αυξάνεται το μέγεθος του προστάτη. Έτσι το PSAD οδηγεί σε αύξηση της θετικής προγνωστικής αξίας του δείγματος της εξαπλής βιοψίας. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με την οδηγία του Nava και συν.²⁶ για περισσότερες βιοψίες σε μεγαλύτερους προστάτες.

PSAT

Πρόσφατα εισήχθη η έννοια του PSAT, δηλαδή το PSAD της μεταβατικής ζώνης και αν και υπάρχουν μόνο λίγες αναφορές φαίνεται να είναι υποσχόμενο. Μιας και η κακοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) είναι το αποτέλεσμα υπερπλασίας της μεταβατικής ζώνης, το PSAT παρέχει ένα τρόπο 'ρύθμισης' του PSA για τη συνεισφορά της ΚΥΠ. Ο Zlotta και συν.³¹ μελέτησαν το PSAT σε 162 άνδρες με PSA <10ng/mL. Από αυτούς 88 υποβλήθη-

καν σε ριζική προστατεκτομή για CaP και 74 είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένη ΚΥΠ. Χρησιμοποιώντας σαν όριο του PSAT το 0,35ng/mL πέτυχαν και υψηλή ευαισθησία (90%) και υψηλή ειδικότητα (93%).

PSAV

Μια άλλη παράμετρος στις μετρήσεις του PSA είναι η μεταβολή στο χρόνο ή PSAV (velocity). Ο Keetch DW και συν.³² συνέκριναν το PSAD και το PSAV και συμπέραναν ότι οι δύο παράμετροι, μόνοι ή σε συνδυασμό, δίνουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά δεν είναι επαρκώς ευαίσθητες. Οι Carter και Pearson, μετά από εκτεταμένη μελέτη για το PSAV, κατέληξαν ότι, όταν η περίοδος παρακολούθησης είναι τουλάχιστον 1,5-2 χρόνια και το όριο 0,75 ng/mL/χρόνο, η ευαισθησία φτάνει το 75% και η ειδικότητα το 95%.

PSA κατά ηλικία

Η χρήση των ορίων αναφοράς του PSA κατά ηλικία έχουν μελετηθεί από πολλούς ερευνητές. Μειώνοντας το όριο του φυσιολογικού PSA σε 2,5ng/mL στους νεότερους άνδρες, αυξάνεται η ευαισθησία και επομένως η ανίχνευση πρώιμων και εντοπισμένων καρκίνων. Στους ηλικιωμένους άνδρες αυξάνοντας το όριο αυξάνεται και η ειδικότητα, αλλά 'χάνονται' και αρκετοί καρκίνοι. Φυσικά παραμένει το ερώτημα κατά πόσο αυτοί οι μη διαγνωσθέντες καρκίνοι θα επηρεάσουν το προσδόκιμο επιβίωσης σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Λόγος F/T

Ο λόγος ελεύθερου προς ολικό PSA έχει επίσης εισαχθεί τελευταία και έχει το πλεονέκτημα ότι απαιτεί μόνο μία αιμοληψία και όχι μέτρηση του όγκου του προστάτη (δηλ. TRUS). Με τη χρήση του λόγου αυτού (επί τοις εκατό) αυξάνεται η ευαισθησία του PSA, όταν αυτό βρίσκεται στα φυσιολογικά όρια, ενώ όταν είναι ελαφρώς αυξημένο αυξάνεται η ειδικότητά του. Ωστόσο τα όρια του λόγου ελεύθερο προς ολικό PSA δεν έχουν καθοριστεί επαρκώς.

Είναι ο καρκίνος κλινικά σημαντικός;

Το ερώτημα που περιπλέκει ακόμα περισσότερο το θέμα 'βιοψία προστάτη' είναι το εξής: όταν η βιοψία είναι θετική με ποια βεβαιότητα μπορεί να χαρακτηριστεί ο καρκίνος αυτός ως 'κλινικά σημαντικός,' με άλλα λόγια ως καρκίνος που πρέπει οπωσδήποτε να υποβληθεί σε θεραπεία; (στις περισσότερες αναφορές κλινικά σημαντικός χαρακτηρίζεται ο καρκίνος με όγκο >0,5cm³ και/ή Gleason score ≥7).

Ως προς την ικανότητα της βιοψίας να προβλέψει τον όγκο του καρκίνου κάποιοι ερευνητές συμφωνούν ότι όταν το μήκος του παθολογικού υλικού σε κάποιο δείγμα είναι ≥3mm οι πιθανότητες για κλινικά σημαντικό όγκο

(>0.5 cm³) είναι αυξημένες. Επίσης όταν όλα τα δείγματα μιας εξαπλής βιοψίας είναι παθολογικά πρόκειται μάλλον για όγκο με εξωκαψική επέκταση.

Αντίθετα, φαίνεται ότι ο βαθμός Gleason του βιοπτικού υλικού είναι αναξιόπιστος για να προβλέψει το πραγματικό Gleason του όγκου και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Αυτό ισχύει ακόμα και όταν ο αριθμός των βιοψιών αυξάνει οπότε και η ικανότητα πρόβλεψης βελτιώνεται.

Το μέλλον

Ο αντικειμενικός στόχος είναι να αυξηθεί η ικανότητα της βιοψίας προστάτη να αναδεικνύει τον καρκίνο σε ασθενείς με παθολογικά DRE και/ή PSA και/ή TRUS, ή ακόμα και όταν αυτά είναι φυσιολογικά. Από τη στιγμή που η DRE καθώς και η λήψη της βιοψίας καθαυτή δεν επιδέχονται βελτίωση, απομένει ο τομέας της απεικόνισης και των μοριακών δεικτών.

Στον τομέα της απεικόνισης γίνονται εντυπωσιακά βήματα. Ήδη βρίσκεται σε κλινική εφαρμογή ένα αυτοματοποιημένο σύστημα αναγνώρισης υφής στο TRUS με διαγνωστική ακρίβεια 75% (διάκριση μεταξύ κακοήθειας και καλοήθειας), που όμως απαιτεί περαιτέρω εξέλιξη.

Επίσης, αρκετό ενδιαφέρον έχει προσελκύσει η αγγείωση του προστάτη και η ανάδειξή της μέσω Doppler. Όπως σε όλες τις κακοήθειες έτσι και στον προστάτη αναμένεται νεοαγγείωση, όμως υπάρχουν προβλήματα, δηλ: ο καρκίνος του προστάτη δεν είναι ιδιαίτερα αγγειοβριθής, πολύ μικροί όγκοι δεν θα έχουν (μετρήσιμη) αλλαγή στην αγγείωση, όπως επίσης και μεγάλοι όγκοι, λόγω κεντρικής νέκρωσης. Έτσι τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.

Αντίθετα, πολλά υπόσχεται η μέθοδος των υπερήχων με 'σκιαγραφικό'. Αυτή η τεχνολογία, που βασίζεται σε μικροφυσαλίδες, εφαρμόζεται ήδη τα τελευταία χρόνια στην ηχοκαρδιογραφία. Τελευταία βρέθηκαν 'σκιαγραφικά' που μπορούν να περάσουν ακέραια από το πνευμονικό αγγειακό δέντρο και να φτάσουν σε άλλα όργανα, όπως ο προστάτης. Ο Ragde και συν.³³ ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε αυτή τη μέθοδο. Απαιτείται η εφαρμογή της σε περισσότερους ασθενείς, καθώς η μέθοδος αυτή μπορεί να φανεί χρήσιμη και στην κατανόηση της αγγείωσης των διαφόρων περιοχών του προστάτη.

Στον τομέα των δεικτών και μετά την επανάσταση του PSA, που είναι πολύ πιο ευαίσθητο από την όξινη προστατική φωσφατάση, η έρευνα συνεχίζεται. Παραδείγματα αποτελούν το PSMA (prostate specific membrane antigen), χρωματογρανίνη A, IGFBP2 (insulin like growth factor binding protein 2).

Συμπεράσματα

Η βιοψία του προστάτη έχει γίνει πράξη ρουτίνας

στην άσκηση της ουρολογίας. Αν και αναντικατάστατη, δεν θα πρέπει να αγνοεί κανείς τους περιορισμούς και τα όριά της. Σημαντικά σημεία-κλειδιά για τη βελτίωσή της είναι:

- α) Βελτίωση της απεικονιστικής ικανότητας διάγνωσης
- β) Ανάπτυξη μοντέλου βιοψιών, που να επιτρέπει με μεγάλη ευαισθησία την ανίχνευση όλων των εστιών καρκίνου.
- γ) Καταγραφή των εστιών βιοψίας στον προστάτη για χρησιμοποίηση αυτών σε επαναληπτική βιοψία.

Χρειάζεται ακόμα έρευνα για να περιοριστεί ο μεγάλος αριθμός αρνητικών βιοψιών, με βασικά πεδία την απεικόνιση και τους μοριακούς δείκτες.

Summary

Indications of prostate cancer biopsy.

Arvanitakis Th.

Department of Urology, Saint-Savas Hospital

Prostate biopsies have become a routine procedure in urologic practice. Although indispensable, one should be well aware of its limitations.

Key words: TRUS, prostate biopsy, PSA, prostate cancer

Βιβλιογραφία

- 1) Devonec M., et al. Evaluation de l'échographie endo-rectale dans le diagnostic du cancer de la prostate avec une sonde endo-cavitaire sectorielle haute fréquence. *Ann. Urol.*: 21. 17. 1987.
- 2) Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, et al. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol.* 1996;155:605–606.
- 3) Keetch DW, Catalona WJ. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol.* 1995;154:1795–1797.
- 4) Fleshner NE, Fair WR. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1997;157:556–558.
- 5) 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;157:204–206.
- 6) Lee P., et al. Prostatic evaluation by transrectal sonography : Criteria for diagnosis of early carcinoma. *Radiology.* 158 : 91.1999.
- 7) VALLENCIEN G., LEO JP., BRISSET JM. Transperineal prostatic biopsy guided by transrectal ultra-sonography In prostate cancer part B : imaging techniques, radiotherapy, chemotherapy and management issues, p. 25-27. 1987.
- 8) 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. discussion 202–203.
- 9) Stamey TA. Making the Most out of Six Systematic Sextant Biopsies. *Urology* 1995; 45:2-12.
- 10) Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol.* 2002;167:2435–2439
- 11) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324:1156–1161.
- 12) 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;159:471–475. discussion 475–476.
- 13) Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol.* 2000;163:158–162.
- 14) Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol.* 2000;163:152–157.
- 15) Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol.* 1994;151:1571–1574.
- 16) Chan TY, Chan DY, Stutzman KL, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J Urol.* 2001;166:2181–2184.
- 17) Chen ME, Troncoso P, Tang K, et al. Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. *Urology.* 1999;53:951–960.
- 18) Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology.* 1995;46:831–836.
- 19) Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, et al. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol.* 1997;158:2168–2175.
- 20) Eskew LA, Woodruff RD, Bare RL, McCullough DL. Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method is significant disease. *J Urol.* 1998;160(3 pt

- 1):794–796.
- 21) Babaian RJ. Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. *Urology*. 2000;55:453–456.
- 22) Chen ME, Troncoso P, Johnston D, et al. Prostate cancer detection: relationship to prostate size. *Urology*. 1999;53:764–768.
- 23) Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 2001;165:1554–1559.
- 24) Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. *Urol Int*. 1997;59:239–242.
- 25) Bauer JJ, Zeng J, Weir J, et al. Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. *Urology*. 1999;53:961–967.
- 26) Galosi AB, Maruzzi D, Milani C, Nava L, Scattoni V, Zambolin T; Prostate biopsy: number and places of sampling *Arch Ital Urol Androl*. 2005 Sep;77(3 Suppl 1):33-8.
- 27) Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology*. 1996 Mar;47(3):347-52.
- 28) Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range of total PSA. *BJU Int*. 2004 Jul;94(1):47-50.
- 29) Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, Babaian R, Childs SJ, Stamey T, Fritsche HA, Sokoll L, Chan DW, Thiel RP, Cheli CD. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1787-91.
- 30) Brawer MK. Complexed PSA: the newest advance in PSA testing. *Urology*. 1999 Jul;54(1):2-3.
- 31) Zlotta A, Schulman C. Cancer of the prostate: advances in the use of PSA and its derived indices-new tumor markers. *Rev Med Brux*. 1999 Sep;20(4):A201-5.
- 32) Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol*. 1996 Aug;156(2 Pt 1):428-31.
- 33) Ragde H, Kenny GM, Murphy GP, Landin K. Transrectal ultrasound microbubble contrast angiography of the prostate. *Prostate*. 1997 Sep 1;32(4):279-83.