

Transrektalna ultrazvučno vođena biopsija prostate u dijagnozi karcinoma prostate

Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in diagnosis of prostate cancer

Darko Joksimović

Centar za urologiju, Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

PRIMLJEN 05.11.2012.

PRIHVAĆEN 22.02.2013.

Darko Joksimovic

Center of Urology, Clinic of Urology and Nephrology, Clinical Center „Kragujevac“, Kragujevac

RECEIVED 05.11.2012.

ACCEPTED 22.02.2013.

APSTRAKT

Karcinom prostate predstavlja jednu od najčešćih neoplazmi u humanoj medicini zajedno sa brohhopulmonalnim i kolorektalnim karcinom. Zadnjih godina zauzima prvo mesto po učestalosti (17-21%) i drugo mesto po smrtnosti među svim karcinomima u SAD ali i sve više i u Evropi. Za dijagnozu karcinoma prostate koriste se DRE (rektalni tuše), određivanje alkalne i kisele fosfataze, ultrazvuk urotakta, određivanje PSA (prostata specifičnog antigena) i, kao metoda za patohistološku verifikaciju, biopsija prostate. Biopsija prostate, istoriski gledano, prvo se izvodila perinealnim putem sa malim uspehom i dosta je bila teško podnošena od strane pacijenata. Uvođenjem transrektalnog ultrazvuka (TRUS), kao vizualizacione metode, dolazi se do mogućnosti uzimanja uzoraka iz topografski tačno određenih delova prostate, standardizovane veličine uzorka tkiva pogodnih za preciznu patohistološku interpretaciju, uz znatnu bezbednost i komfor pacijenata. Ova dijagnostička metoda otvorila je vrata rane dijagnostike ovog oboljenja, a time i početak aktivnijeg lečenja u smislu hirurškog ili zračnog tretmana koji mogu dovesti do izlečenja obolelih. Rad ima za cilj da prikaže naša iskustva u osmogodišnjoj primeni ovog dijagnostičkog postupka i ukaže na njen značaj za ranu dijagnozu karcinoma prostate, uključujući i aspekte koji su od interesa za lekare opšte medicine.

Ključne reči: neoplazije prostate; biopsija vodjena vizualizacijom; dijagnoza.

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common neoplasms in human medicine along with lung and colorectal cancers. In the past years it takes the first place in incidence (17-21%) and the second in mortality among all cancer in USA but in Europe, too. The DRE (digital rectal examination), determination of alkaline and acidic phosphatase, urinary tract ultrasound, measurements of PSA (prostate specific antigen) and prostate biopsy for histopathology are being used for prostate cancer diagnosis. Biopsy prostate, historically, has been done with transperineal approach with not much success and it has not been comfortable for the patients. With introduction of transrectal ultrasound (TRUS), as imaging method, it has been enabled to take sample of exact parts of prostate, standardized size of sample of tissue suitable for accurately histopathological interpretation along with notably safety and patient's comfort. This diagnostic method has opened the door for early diagnosis of this illness and with the start of more active treatment in terms of surgical or radiation treatment that can bring to the cure of the disease. The aim of this paper is to show our experience in 8 years use of this diagnostic procedure and indicate its importance for early diagnosis of prostate cancer, including aspects that are of interest to primary care medicine.

Key words: prostatic neoplasms; image-guided biopsy; diagnosis.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Darko Joksimović, Episkopa Save 9/12, 34000 Kragujevac, Tel. 034343029, E-mail: djoksimovic1@sbb.rs

Darko Joksimovic, MD, Episkopa Save 9/12, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +38134343029, E-mail: djoksimovic1@sbb.rs

UVOD

U dijagnozi karcinoma prostate koristi se dijagnostički algoritam koji podrazumeva određivanje vrednosti serumskog PSA, digitorektalni pregled prostate (DRE; RT), transabdominalni ultrazvučni pregled, transrektalni ultrazvuk (TRUS) kao i transrektalnim ultrazvukom vođena biopsija prostate. Pitanja koja se postavljaju pred urologom koji želi da dijagnostikuje ili isključi postojanje karcinoma prostate, su kada uraditi biopsiju prostate, koliko puta uraditi ponovnu biopsiju prostate kod negativnog predhodnog nalaza, kada je ponoviti, pre nego što se donese zaključak da nema malignog oboljenja prostate, zatim koliki je optimalni broj iglenih uzoraka i sa kojih mesta, pri izvođenju biopsije prostate.

INDIKACIJE ZA BIOSIJU PROSTATE

Do početka primene određivanja prostata specifičnog antigena (PSA) 1980-ih godina koji se do danas dokazao kao najbolji marker dijagnoze karcinoma prostate sumnja na ovo oboljenje se postavljala na osnovu nespecifične kliničke slike i digitorektalnog pregleda.³ Klinička slika može biti u ranom stadijumu bolesti potpuno odsutna da bi potom kliničkom slikom dominirali opstruktivni simptomi (dizurija, nokturija, slabljenje jačine mlaza i tanji mlaz) koji nisu specifični samo za karcinom prostate već i za njen dijagnostički pandam benignu hiperplaziju prostate (BPH) i druga subvezikalna opstruktivna oboljenja. Na kraju, kliničkom slikom dominiraju znaci metastatske bolesti kao što su bolovi u koštanoj sistemu gde su najčešće metastaze, zatim opšti znaci slabosti, gubitka telesne težine, anemija. Zbog ovakve kliničke slike bolest se najčešće otkrivala ili u završnoj fazi metastatske bolesti ili akcidentalno u pokušaju hirurškog lečenja BPH.

Digitorektalni pregled pak može sa velikom verovatnoćom ukazati na prisustvo karcinoma ali takođe ne u najranijoj fazi već sa sve većom specifičnošću što je bolest više odmakla. U stadijumu T1 karcinom prostate je nepalpabilan, a oni čine 20-25% svih karcinoma prostate. „Detection rate“ ako se koristi samo DRE je nizak i iznosi samo 0,8-1,4%. Sa druge strane 50% suspektnog nalaza DRE ne predstavlja karcinom prostate već su biopsijom nađeni inflamatorni procesi: kalkuloza prostate, granulomatoza ili TBC. Dijagnostička tačnost DREa se procenjuje na 50-75%. Biohemijske analize, sem donekle kisele prostatične fosfataze i alkalne fosfataze, nisu bile od pomoći kod dijagnostikovanja karcinoma prostate. Transabdominalni ultrazvuk daje pouzdane informacije samo o veličini prostate ali tek delom o njenoj strukturi. Posredno je mogao da izazove

sumnju na karcinom kod jednostrane hidronefroze ako se isključe drugi uzroci kao kalkuloza, tumor urtera, stenoze i drugi ređi uzroci.

Transrektalni ultrazvuk TRUS (engl. „transrectal ultrasound“) daje bolju i precizniju sliku prostate pošto sondu od prostate deli samo zid rektuma. Takođe, procena volumena prostate je preciznija kod ovog načina izvođenja ultrazvučnog pregleda kada uočavamo zonalnu arhitektoniku u građi prostate⁴ ili lezije u perifernoj ili tranzitornoj zoni. Ove lezije kod karcinoma prostate mogu biti hipoehogenog izgleda što je najčešće (70%) ali takođe i izoehogene (31-39%), ili hiperehogene (1%). Uočavamo simetričnost u obliku prostate, odnosno da li neki režanj ili njegov deo prominira i menja oblik prostate. Procenjuje se da li postoji ekstrakapsularno širenje procesa bilo u okolinu prostate ili u semene kesice ili vrat mokraćne bešike. U T1 stadijumu, koji je nepalpabilan, karcinomske lezije se TRUS-om vizealizuju kod oko 13% pacijenata.⁵ Kod određivanja ekstrakapsularne invazije TRUS nije pokazao bolje rezultate od DRE.⁵ Ultrazvučni aparati koji daju 3D sliku povećavaju senzitivnost i specifičnost ovog dijagnostičkog postupka. TRUS sa Doplerovim efektom koji pokazuje zone pojačanog protoka krvi u perifernoj zoni prostate može sa većom sigurnošću ukazati na kancerske lezije. Još veća senzitivnost i osetljivost se postiže kombinovanjem, aplikacije kontrasta u krvotok i kolor-dopler ultrazvuka kada se ta metoda naziva „Power-Doppler“ ultrazvuk.

Kompjuterizovana tomografija - CT ima mali značaj u gradiranju pacijenata sa malim i srednjim rizikom a pokazuje veći dijagnostički značaj u T3 i T4 stadijumu. Veću dijagnostičku vrednost ima magnetna rezonanca - MRI a pogotovu endorektalni MRI i MRS (spektroskopija magnetnom rezonancom). Veliku specifičnost i senzitivnost ima PET skener sem kod niskih vrednosti PSA ispod 5 ng/ml.⁵ Scintigram skeleta se koristi za otkrivanje koštanih metastaza a izvodi se ukoliko je PSA iznad 15 ng/ml.

Tek sa širom kliničkom primenom prostata specifičnog antigena (PSA) moglo je sa većom pouzdanošću postaviti sumnju na prisustvo karcinoma prostate. Sa druge strane, uvođenjem ovog tumorskog markera nastalaje i od mnogih nazvana tzv. „era terora PSA“ pošto svako uvećanje vrednosti PSA iziskuje dodatno angažovanje pacijenta dodatno vreme i dodatna materijalna sredstva da bi se dokazalo da ta elevacija PSA ne predstavlja i prisustvo karcinoma prostate. U cilju povećanja pouzdanosti ovog tumorskog markera uvedeni su razni derivati PSA kao što su PSAD („PSA densiti“) koji ukazuje na značaj veličine prostate pošto veća prostata stvara više ovog enzima, PSA-Tz („PSA tranzitory zone“), „PSA velocity“ koji prati povećanje PSA u vremenskom intervalu, indeks „PSA free/PSA total“ - odnos

slobodnog i ukupnog PSA koje nam bliže govori o prirodi povišenja ovog biomarkera. U kliničkoj praksi najčešće se koristi odnos slobodnog i totalnog PSA. Granična vrednost je prvo bila 0,15 odnosno 15 % pri čemu su vrednosti iznad 0,15 sušile u prilog benignog oboljenja a ispod ove vrednosti su ukazivale na malignitet. Sada je ova granica podignuta na 0,2 ali i na 0,25.⁶

PSA treba rutinski raditi kod muškaraca starijih od 50 godina a kod pozitivne porodične anamneze počev od 40. godine. Gornja granica uzeta kao najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti je 4 ng/ml. Ipak i kada je PSA ispod 4 ng/ml kod 10-20% biopsija prostate može biti pozitivan. Poseban problem predstavlja „sivazona“ odnosno vrednosti PSA od 4,1-10 ng/ml gde su senzitivnost i specifičnost 57% i 68%, a generalna senzitivnost i specifičnost ovog tumorkog makera su 80% i 30%.⁷ Odnos slobodnog i totalnog PSA (f/t PSA) ima veću specifičnost uz istu senzitivnost. Pojedini autori graničnu vrednost za totalni PSA kod mlađih pacijenata spuštaju na 3 ng/ml a drugi idu još dalje pa biopsiju prostate rade kada vrednost ukupnog PSA prelazi 2,5 ng/ml. Cilj je da se dijagnostikuje što više karcinoma prostate onda kada su i najveće šanse za izlječenje.⁸

Prema tome biopsiju prostate bi trebalo raditi kada je PSA iznad 4 ng/ml odnosno iznad 3 ng/ml kod mlađih bolesnika, zatim kada postoji abnormalnost kod rektalnog tušea ili kod transrektalnog ultrazvuka.

PONAVLJANA BIOPSIJA

Ukoliko prilikom inicijalne biopsije prostate dobijemo negativan nalaz postavlja se pitanje da li i kada ponoviti biopsiju prostate. Generalno gledano, 26% ponovljenih biopsija prostate bude pozitivno. Ukoliko se vrednost PSA kreće u „sivoj zoni“, koja je za dijagnozu i najproblematičnija a za lečenje najzahvalnija (4-10 ng/ml), inicijalna biopsija je pozitivna u 20%. Kada se pri prvoj biopsiji prostate dobije nalaz „high Gr PIN“ (prostatična intraepitelna neoplazija visokog stepena) ponovljena biopsija je pozitivna u 47% slučajeva. Prema tome od velikog značaja je ponoviti biopsiju prostate kada i dalje postoje indikacije. Kada ponoviti biopsiju još nije jasno definirano, ali u svakom slučaju preporuka je da se to uradi u intervalu od 6 do 12 meseci od prve biopsije.⁸

OBUSTAVLJANJE BIOPSIJA

Jedno od značajnih pitanja je i kada prestati sa biopsijama i reći pacijentu da nema malignu bolest prostate. Na izgled jednostavno pitanje u praksi nije tako lako jer posle prve biopsije prostate i negativnog nalaza PSA i ostali dijagnostički parametri koji su bili razlog za biopsiju

moгу perzistirati kao suspektни dugи niz godina i biti uzrok novih biopsija prostate. Procenat pozitivnih prvih biopsija, ponovljene druge, treće i četvrte iznosi 22% , 10% , 5% i 4%. Otuda biopsiju treba ponoviti kod svih negativnih inicijalnih biopsija. Treća i četvrta biopsija su rezervisane samo za pacijente sa negativnom prvom i drugom a visokim stepenom sumnje na karcinom prostate. Ponovnu biopsiju možemo učiniti i u sklopu terapijskog pristupa kod pacijenata kod kojih smo se odlučili samo za praćenje („watchful waiting“) da bi pratili tok bolesti i eventualnu progresiju Glisonovog skora.⁸

TEHNIKA BIOPSIJE

Na kraju, ali ništa manje intrigantno pitanje, je koliko iglenih uzoraka uzeti i sa kojih mesta u prostati da bi se dobio što reprezentativniji materijal. Standardno se činila sekstant biopsija odnosno šest iglenih uzoraka, da bi se taj broj, prema preporukama iz godine u godinu povećavao i dostigao i dvadeset osam uzoraka. Od značaja za odluku o broju uzoraka je volumen prostate kao i godine pacijenta. Kod sekstant biosije dijagnostikuje se karcinom prostate u 82% dok kod biopsije sa 10 iglenih uzoraka ovaj procenat je 96%. U početku u našoj ustanovi rađena je sekstant biopsija, potom je broj uzoraka povećan na 8 a u zadnje dve godine sprovodi se biopsija sa deset iglenih biopsija koja je i dala najbolje rezultate i uskladjene sa svetskim standardima.

U pogledu same tehnike, pacijent treba da se nalazi u levom lateralnom dekubitu. Lokalno može aplikovati lidokain, gel (nije rutinska metoda u našoj ustanovi) i infiltracija periprostatičnog neurovaskularnog fascikulusa sa 10 ml 1% lidokaina.⁹ Dalji prikaz tehnike, dat je na osnovu naših sopstvenih iskustava. Za biopsiju su korišćenje „trucat“ igle od 16 i 18 gejdža. Trebalo je harmonizovati zahteve standarda patološke dijagnostike (što više materijala za analizu) i individualne preference pacijenata (što tanja igla i komfornija procedura). Igle od 18 G su bile optimalni izbor jer su tanje i pacijenti lakše podnose biopsiju, bol je manji i manje je krvarenje a dobije se dovoljno materijala za PH analizu. U antibiotskoj profilaksi je korišćena kombinacija ciprofloksacina, p.o. 500 mg na 12h i metronidazola, p.o. 500 mg na 8h ujutro na dan procedure i 4-5 dana nakon biopsije. Terapija antikoagulantima nije uticala značajno na krvarenje i nije zahtevala prekid antikoagulantne terapije.¹⁰

Naša iskustva u pogledu odsustva komplikacija koje su zahtevale naknadno lečenje su bila više nego povoljna. Jedna od značajnijih komplikacija je bol a pacijenti su subjektivno oceljivali bol koji se javlja u toku rada sa ocenom 3 na skali bola (0-10). Infekcija kao posledica biopsije uz profilaktičku primenu antibiotske terapije vrlo

su retke, prema podacima literature oko 2%. Krvarenje koje se javlja posle biopsije je manjeg inteziteta i gotovo nikad nije zahtevalo neku intervenciju u cilju hemostaze. Rektalno krvarenje nije bilo češće od svakog pedesetog, srednje izražena hematurija se javljala u oko dve treći, ozbiljna hematurija je bila raritena, a hematospermija u oko svakog desetog.⁸

ZAKLJUČAK

Transrektalna ultrazvučno vodjena biopsija prostate predstavlja sigurnu proceduru koja se dobro toleriše, a da se pri tome dobija dovoljno materijala za patohistološku verifikaciju. Treba je uraditi kada jedan ili više od parametara dijagnostičkog algoritma (DRE, PSA, TRUS) odstupa od fiziološkog nalaza.

LITERATURA

1. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000; 163: 503-10.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
3. Canto EI, Shariat SF, Slawin KM. Biochemical staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 263-277.
4. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology* 2012; 60: 142-52.
5. Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 279-93.
6. Soulié M, Salomon L. Screening for prostate cancer: why, how?. *Rev Prat* 2013; 63: 469-71, 473, 475 passim. (in French).
7. Campara Z, Milovic N, Cerovic S, Simic D, Jovanovic M. Trans-rectal ultrasound guided prostatic biopsy. *Eur Urol Suppl* 2009; 8: 617. S31. (abstract).
8. Djavan BB, Remzi MM, Marberger MM. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 253-62.
9. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol* 2008; 10: 262-80.
10. Raheem OA, Casey RG, Galvin DJ, et al. Discontinuation of anticoagulant or antiplatelet therapy for transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: a single-center experience. *Korean J Urol* 2012; 53: 234-9.