

DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY – SOUČASNÉ MOŽNOSTI A LIMITACE TRANSREKTÁLNÍ ULTRAZVUKEM VEDENÉ BIOPSIE PROSTATY

MUDr. Aleš Čermák, doc. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.

Urologická klinika FN Brno-Bohunice

U pacientů s podezřením na karcinom prostaty je indikována ultrazvukem vedená biopsie prostaty k získání vzorků tkáně prostaty pro histologické vyšetření. Technika sextantové biopsie se stala „zlatým standardem“ v diagnostice karcinomu prostaty. Ukazuje se však, že sextantová biopsie má svá omezení, protože nedetekuje určitou část signifikantních karcinomů. Optimální počet vzorků potřebných k detekci těchto nádorů není zatím znám. Strategie zvýšení počtu odebíraných vzorků a nová schémata rozmístění vzorků mohou snížit počet nesprávně negativních výsledků. Tématem sdělení je sledování nedostatků jednotlivých technik v detekci karcinomu prostaty a snaha o optimalizaci metody biopsie prostaty.

Klíčová slova: karcinom prostaty, biopsie prostaty, transrektální sonografie.

DIAGNOSTICS OF PROSTATIC CANCER – CURRENT POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF TRANSRECTAL ULTRASOUND GUIDED NEEDLE BIOPSY OF THE PROSTATE

Transrectal ultrasonography guided needle biopsy of the prostate has become the procedure of choice for obtaining high-quality tissue cores for histopathological assessment in the patients with suspected prostate cancer. The sextant method has become widely accepted as the „gold standard“ biopsy technique. However, concern has arisen that the sextant biopsy method under-samples the prostate and consequently may fail to detect a significant proportion of clinically important tumours. It is uncertain how many biopsy cores are needed to optimize the detection of these tumors. Improved glandular coverage, by either taking more biopsies per gland and/or optimization of the systematic biopsy scheme, should minimize sampling inaccuracy. The sampling error of current prostatic biopsy techniques is a matter of concern.

Key words: prostate cancer, guided needle biopsy of the prostate, transrectal ultrasonography.

Úvod

Karcinom prostaty (KP) představuje závažné onemocnění s narůstající incidencí a s různým výskytem v různých částech světa. V evropských zemích i na severoamerickém kontinentu je u mužů KP obvykle druhou nejčastější příčinou úmrtí způsobených zhoubným nádorem. Včasná detekce vede ke zvýšení podílu potenciálně vyléčitelného onemocnění. I když některé karcinomy jsou klinicky nevýznamné a vzhledem ke své biologické povaze se nikdy nestanou předmětem klinické pozornosti, většina z nich však progreduje a při dostatečně dlouhé době očekávaného přežití většinu z nich ohrožuje na životě.

U mnoha mužů je karcinom prostaty zjištěn na základě podezření vzniklého stanovením prostatického specifického antigenu (PSA), digitálním rektálním vyšetřením (DRV) a transrektální ultrasonografií (TRUS), nebo různou kombinací těchto metod. Při podezřelém nálezu je indikována biopsie. Protože diagnóza onemocnění je histopatologická, hraje v ní správně indikovaná a provedená biopsie klíčovou roli.

Otázka screeningu je natolik kontroverzní a neuzavřená, že v současné době je lépe hovořit o aktivním přístupu k vyhledávání tohoto onemocnění tam, kde je reálná naděje ho vyléčit. Je vhodné, aby muž ve věku od 50 let (u muže s pozitivní rodinnou anamnézou KP již od 40 let) byl informován o tom, že existuje riziko vzniku zhoubného nádoru prostaty, že je-li tento nádor zjištěn ve včasné fázi, je vyléčitelný, ale také o tom, že je-li ponechán bez léčby, trvá přibližně 10 let a nádor generalizuje, stává se nevyléčitelným a pacienta ohrožuje na životě. Nepochybně stejně významná informace je, že existují 3 velmi významné rizikové faktory ve vztahu ke karcinomu prostaty. Jsou to věk, rasa a rodinná anamnéza.

Časná detekce nádorů prostaty je založena na rutinních klinických metodách: DRV, PSA a TRUS (12).

Digitální rektální vyšetření (DRV)

Jedná se o snadno proveditelné rutinní vyšetření, které může být provedeno u každého, kdo přijde na vyšetření. Nevýhodou zůstává, že jeho hodnocení je subjektivní, a současně existují nádory, které jsou pohmatem nezjistitelné, a tak je celkově vzato toto vyšetření zatíženo značnou dávkou nepřesnosti. Proto lze konstatovat, že DRV samo o sobě není schopno zlepšit úroveň časně detekce nádorů prostaty.

Prostatický specifický antigen (PSA)

Jeho stanovení je objektivní (při dodržení standardu při odběru) a je relativně levné. Nevýhodou je, že není specifické jen pro karcinom prostaty, je to antigen specifický pro prostatickou tkáň jako takovou. Navíc existují desítky různých laboratorních metod jeho stanovení. Nicméně vyšetření PSA v séru je v současnosti nejučinnější diagnostickou metodou k vyslovení podezření na lokalizovaný, a tudíž kurabilní karcinom a je označován jako nejlepší marker v onkologii vůbec. Koncentrace PSA koreluje s věkem vyšetřovaných, přičemž jsou odlišné hranice v závislosti na tom, zda se jedná o Afroameričany, Japonce nebo bělochy. Stanovení věkově specifické hladiny PSA činí tento test senzitivnější pro mladší věkovou kategorii ve vztahu k lokalizovanému karcinomu prostaty, kdežto pro vyšší věkové skupiny je více specifičtější.

Dalším významným pomocníkem v přesnější indikaci biopstické punkce prostaty je změna PSA v čase – tzv. „PSA velocity“ (PSAV). Za horní hranici velocity PSA je považováno 0,75 ng/ml/rok. Poměr hodnoty PSA a objemu

prostaty – tzv. „PSA denzita“ a zejména potom stanovení poměru volné frakce PSA a jeho celkové hodnoty. V posledních letech se objevují nové a nové markery snažící se zvýšit přesnost a oprávněnost provedení biopsie za účelem včasné detekce jejího karcinomu.

Transrektální sonografie (TRUS)

Transrektální sonografie má v této souvislosti význam především u nemocných s abnormální hladinou PSA nebo s podezřelým palpačním nálezem prostaty. TRUS je možné využít ke zhodnocení objemu prostaty, i objemu vlastního nádoru, je výhodné je použít pro vlastní cílenou biopsii prostaty. Další výhodou TRUS je, že mnohem přesněji než DRV detekuje extrakapsulární invazi a umožňuje provést cílenou biopsii semenných váčků. Hlavní nevýhodou je subjektivita vyhodnocování. Při srovnání výsledků jednotlivých vyšetřujících jsou zjištěny velké rozdíly v interpretaci nálezů. TRUS může vyslovit podezření až na 60 % karcinomů i když nejsou palpačně hmatné (hypoechoenní ložiska). Vykazuje falešnou pozitivitu (pro výskyt hypoechoenních ložisek) i falešnou negativitu (u izoechoenního a hyperechoenního karcinomu). Je méně citlivá než vyšetření nukleární magnetickou rezonancí (NMR), ale NMR je z ekonomických důvodů nepoužitelná pro rutinní použití. Význam NMR se v poslední době ukazuje pro přesné zhodnocení tvaru apexu prostaty a tedy pro získání předoperační informace umožňující volbu strategie preparace v této oblasti.

ANATOMIE PROSTATY

Zonální dělení prostaty

Velmi užitečný a používaný je koncept formulovaný McNealem – a to zonální dělení prostaty vytvořené na základě glandulární kompozice (obrázek 1).

I. glandulární část tvoří 2/3 objemu prostaty

II. fibromuskulární – zbývající 1/3 se skládá z fibromuskulárního stromatu.

McNeal rozdělil glandulární část na periferní žlázu a centrální žlázu která obklopuje uretru.

Periferní žlázu dělí na

- periferní zónu – PZ
- centrální zónu – CZ

Centrální žláza je tvořena

- přechodnou zónou – TZ
- periuretrální glandulární tkáni – T
- Periferní zóna (PZ) – je největší částí prostaty – tvoří 70 % glandulární složky a začíná v ní 68 % karcinomů prostaty.
- Centrální zóna (CZ) tvoří 25 % glandulární části prostaty, nalézáme ji od semenného hrbolku k bázi prostaty. Periferní zóna, epitel centrální zóny a epitel semenných váčků jsou podobné, takže se předpokládá společný vznik z Wolffova vývodu. V CZ začíná asi 8 % karcinomů prostaty.
- Přechodná zóna (TZ) představuje 5 % glandulární komponenty prostaty a obklopuje periuretrální glandulární tkáň podél proximální části prostatické uretry a začíná v ní 24 % karcinomu prostaty (benigní hyperplazie prostaty BPH vzniká pouze v této oblasti).
- Fibromuskulární stroma (AF) tvoří zbývající 1/3 objemu prostaty. Obklopuje anterolaterální část prostatické uretry a sahá od apexu až k bázi prostaty. Těsně přiléhá ke glandulární části prostaty. Tato část je nefunkční a zatím není přesně známa její role při onemocnění prostaty.

Prorůstání karcinomu

Prorůstání karcinomu záleží na jeho lokalizaci. Každá anatomická zóna má svá slabá místa, kterými nádor snadno penetruje.

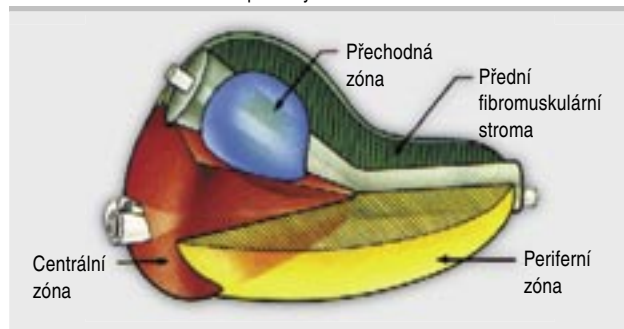
Slabá místa periferní zóny PZ

Prostatická kapsula – tumory lokalizované v periferní zóně mají tendenci se šířit podélně v subkapsulární zóně. Jakmile jejich průměr dosahuje 1,5–2 cm³, mají tendenci infiltrovat kapsulu.

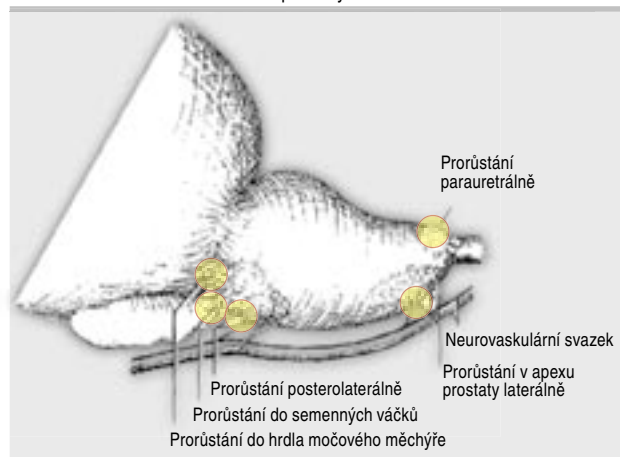
Trapezoid area

Prostatická kapsula je tenká v oblasti apexu a k penetraci dochází podél dolních větví neurovaskulárního svazku. Apikální léze penetrující podél neurální pochvy může přestoupit kapsulu, a to je příčina, proč můžeme po radikální prostatektomii (RAPE) nalézt pozitivní okraj, i když před tím nebyla detekována invaze do kapsuly.

Obrázek 1. Zonální anatomie prostaty



Obrázek 2. Prorůstání karcinomu prostaty



Slabá místa CZ

Nejsnadnější šíření je podél semenných váčků s invazí do extraprostatického prostoru (obrázek 2).

Sonografické znázornění karcinomu

Téměř 70 % všech karcinomů je lokalizováno v PZ. Většina těchto nádorů se nachází 3–4 mm od hraniční zóny kapsuly a jsou tedy od určité velikosti často zjistitelné palpačně. Karcinomy v CZ a TZ (8 % resp. 24 %) jsou obvykle malé a difuzní. Zvláště nádory v TZ jsou často klasifikovány jako stadium T1a, detekované jako pozitivní histologický nálezy pacientů operovaných pro benigní hyperplazii prostaty. Centrální zóna je slabé místo, do kterého může infiltrovat nádor původně vznikající v periferní či přechodné zóně. Tyto centrálně vyskytující se nádory jsou velmi špatně zjistitelné ultrazvukem. Většina karcinomů vykazuje sníženou echogenitu v porovnání s normální prostatickou tkání (hypoechoenní ložisko). To je způsobeno tím, že vysoce buněčná hmota nádoru vykazuje velmi těsné mezibuněčné prostory a tvoří velmi malé vnitřní echo. Takováto ložiska jsou detekovatelná ultrazvukem, ale pozitivní histologický nálezy se pohybuje v rozmezí od 60–97 %. Někdy se jeví centrální část hypoechoenní a periferní část je hyperechoenní. Je to tehdy, když nádorové buňky na periférii infiltrují normální prostatu, ale ještě nedošlo k destrukci přilehlé benigní tkáně. Někdy je hypoechoenní ložisko přítomno, ale infiltruje celou prostatu. Jelikož zasahuje většinu prostatické tkáně, nemusí způsobit ani výraznou asymetrii. Další komplikací při prokazování karcinomu ultrazvukem jsou malá hypoechoenní ložiska, která jsou skryta v periferní zóně, která je utlačena centrálně rostoucí benigní prostatickou hyperplazií.

Ve 30 % případů nelze karcinom sonograficky najít vůbec, protože je tzv. „izoechoenní“. Tyto nádory jsou často malé a roztroušené v centrální a přechodné zóně.

Hyperechoenní nádory jsou vzácné, pokud vůbec existují. (Může se jednat o Corpora amylacea nebo BPH.) Prokážeme-li karcinom, jedná se většinou o duktální karcinom, nebo nádor s invazí do kalcifikované oblasti či corpora amylacea.

Také řada normálních struktur a benigních procesů může imitovat hypoechoenní nádor. Bilaterální neurovaskulární svazky jsou hypoechoenní a můžeme je sledovat na obrazovce pomocí barevného Dopplerovského mapování. Benigní hypoechoenní ložiska jsou způsobena atypickými noduly BPH, akutní i chronickou prostatitidou, atrofií, jizvou či infarktem, stejně jako organizovaným koagulem po předešlé biopsii.

Nepravidelná kontura prostaty je suspektní z expanzivního procesu, ale anterolaterální okraj (přestože je ultrazvukem lépe přehledný) není tak signifikantní jako posterolaterální prominence. Tato často může uniknout pozornosti, zvláště když během vyšetření dochází ke kompresi prostaty ultrazvukovou sondou.

Biopsie prostaty

Transrektální biopsie prostaty pod sonografickou kontrolou prošla od doby jejího zavedení v 80. letech zajímavou

historií. Přes počáteční problémy (dyskomfort pacientů, nezkušenost urologů, neznalost zonální anatomie prostaty a lokalizace nádorů, neschopnost interpretovat ultrazvukové nálezy, fakt, že velká většina nádorů byla ve stadiu hmatného tumoru a tudíž byla snadno detekovatelná biopsií pod digitální kontrolou), které přispívaly k velmi chabému zájmu o tuto technologii, Hodge (12) a Cooner (6) byli první, kteří referovali o výsledcích biopsií u 136 mužů. V jeho originálním popisu bylo odebráno šest vzorků oboustranně parasagitálně v polovině mezi střední linií a laterálním okrajem prostaty. Vzorky byly odebrány z apexu, střední části a báze. Autoři hodnotí zlepšení detekce karcinomu ve srovnání s odběrem vzorků pouze z hypoechoenních ložisek. Pro relativní snadnost a proveditelnost biopsie a její dobrou toleranci pacienty se sextantová biopsie pod sonografickou kontrolou stala zlatým standardem v diagnostice karcinomu prostaty. Ke zlepšení přispěl technický pokrok především konstrukcí transrektálních sond s vysokou rozlišovací schopností, s možností multiplanárního zobrazování a automatických bioptických mechanismů s vystřelovací jehlou, které umožňují snadný a přesný odběr vzorků tkáně prostaty. Znalost zonálního dělení prostaty na základě studia anatomických preparátů a důkladné zkoumání možnosti využití PSA a jeho frakcí umožňuje diagnostikovat velké množství karcinomů ve stadiu, kdy ještě nejsou detekovatelné při DRV.

Limitace sextantové biopsie

Ačkoli je nepochybné, že koncept systematické sextantové biopsie u pacientů s elevací PSA znamenal v devadesátých letech revoluci v diagnostice KP, v současné době se ukazuje, že tato metodika má svá omezení. Řada autorů dokumentovala, že četnost pozitivních záchytů pomocí sextantové biopsie je kolem 25–30 % u první provedené biopsie. Při opakování sextantové biopsie byl záchyt větší přibližně o 20 % (opakování sextantové biopsie stejnou technikou). Důkazem podporujícím nedostatečnost sextantové biopsie jsou data získaná u pacientů vyšetřených v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, kteří podstoupili jako součást protokolu získání vzorků tkáně před RAPE opakovanou sextantovou biopsií. Nesprávně negativní výsledek byl v této studii 20 %. Podobné údaje potvrdil Catalona.

Ve studii z Johns Hopkins bylo hodnoceno 150 prostat vyšetřených po RAPE pro stadium T1c KP a bylo zjištěno, že ex vivo sextantové a TZ biopsie nediagnostikovaly karcinom ve 31 % případů (8).

Všeobecná data ukazují, že míra nesprávně negativních výsledků jedenkrát provedené sextantové biopsie, tak jak byla popsána v originální technice, je 20–25 %. Postupné zjišťování nedostatků v detekci KP vedlo k přepracování sextantové techniky.

Zlepšení bioptické techniky

Jaké jsou současné možnosti zlepšení detekce KP biopsií prostaty? Jsou to:

- změna lokalizace jednotlivých odebíraných vzorků
- změna počtu odebíraných vzorků

- změna strategie v provádění biopsií
- změna lokalizace odebíraných vzorků.

Stamey a kol. doporučili odebírání stejného počtu vzorků a změnu jejich lokalizace co nejvíce laterálně, aby bylo možno získat vzorky z přední části PZ (20) (obrázek 3). Racionální zdůvodnění pro toto doporučení bylo založeno na faktu, že PZ, ve které se nalézá většina karcinomů, je komprimována dorzálně a laterálně expandující tkáň TZ, složené převážně z tkáně benigní prostatické hyperplazie.

Očekávaný výsledek byl takový, že jehla zacílená více dorzálně a laterálně může zachytit nejen více karcinomů co do počtu, ale bude obsahovat i větší objem karcinomu v jednom pozitivním vzorku. Tato hypotéza byla potvrzena Terrisem a kol. ve srovnávací studii klasické sextantové biopsie versus laterálně zaměřené biopsie, kde laterálně zacílené biopsie odhalily 14,6 % karcinomů, které nebyly zjištěny klasickou sextantovou technikou (22).

Potvrdila to i studie z Johns Hopkins, kde nesprávně negativní výsledek byl při umístění biopsií více posterolaterálně redukován na polovinu. Významná skutečnost je, že jen 2 % nádorů byly nalezeny pouze ve střední linii (5).

Souhrn

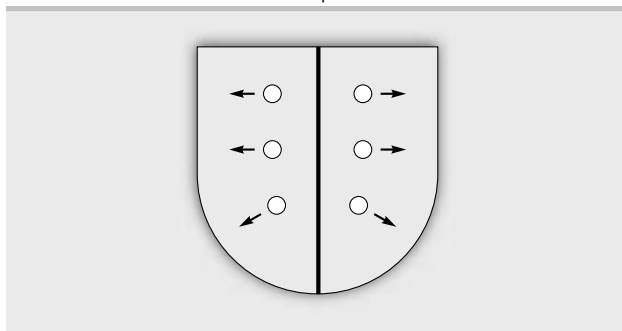
Ukazuje se, že pokud je odebíráno pouze šest vzorků, umístění biopsií více laterálně do periferní zóny zvýší detekci KP.

Zvýšení počtu vzorků, biopsie TZ

Při retrospektivním hodnocení bylo zjištěno, že lze sledovat nedostatky v detekci KP i při použití sextantové biopsie s odběrem laterálních vzorků.

Zdá se, že více vzorků zvýší výtěžnost detekce KP u kteréhokoli první biopsie prostaty. Nyní stojíme před problémem určit, kolik vzorků je nutné odebrat u každého pacienta. Odpověď musí být zvažována v kontextu se zvýšenou morbiditou a dyskomfortem při použití této techniky. Kromě stanovení počtu vzorků je nutné určit lokalizaci a směr jehly při odebírání tkáně. Výtěžností vzorků odebíraných z TZ při iniciační biopsii se zabývala řada studií. Bazinet a kol. referovali o 847 pacientech, u kterých byly k sextantové biopsii přidány 2 vzorky z TZ (2). Ze vzorků TZ bylo 24,4 % KP pozitivních ale pouze 2,9 % KP bylo zjištěno jenom z TZ. Podobné výsledky prokázal Fleshner a kol., kteří zjistili, že z TZ byl KP celkově detekován v méně než 5 % případů. Nicméně u pacientů, kteří podstoupili

Obrázek 3. Laterální umístění vzorků v periferní zóně



opakovanou biopsií při prvním negativním výsledku byla četnost zachytu 16 % (9). Podobně Epstein a kol. detekovali KP pouze z TZ ve 2 % případů (studie preparátů ex vivo) (8). Eskew a kol. referovali o výsledcích u 119 pacientů kterým byla provedena systematická biopsie z 5 oblastí (standardní sextantovou biopsií + přídatné 2 biopsie z každé obou laterálních zón a dále 3 biopsie ve střední čáře – báze, střední část a v apex žlázy) (7). Celkem 94 % KP by bylo detekováno při umístění šesti biopsií nejvíce laterálně. Přídatné biopsie byly mnohem výtěžnější u pacientů s PSA < 10 ng/ml, kde laterálně umístěné biopsie byly místem detekce karcinomu v 54 % případů. U pacientů s hodnotou PSA nad 10 ng/ml bylo 90 % KP detekováno při konvenční sextantové biopsii.

Presti prováděl odběr 8 biopsií vzorků. Samotná sextantová biopsie nezachytíla 20 % KP. Pokud ji kombinovali s biopsií laterální části PZ, detekuje 96 % KP. Při standardním postupu nebyl nádor zachycen nejčastěji v laterálních nebo centrálních zónách (18).

Stewart hodnotil výsledky biopsií u 224 mužů s předchozími negativními biopsiemi. V celkové anestezii odebírali u každého pacienta 14–45 vzorků (průměr 23) a u 34 % byl detekován KP. Celkem 12 % pacientů mělo hematurii (18).

Ukazuje se, že % tkáně postižené KP a odebrané při biopsii má větší předpovědní hodnotu biochemického selhání léčby a nepříznivého patologického nálezu než PSA a Gleasonovo skóre (11).

Souhrn

Rutinní odebírání vzorků z TZ není dostatečně výtěžné a z toho důvodu se u iniciační biopsie nedoporučuje.

Přídatné biopsie jsou výtěžnější u pacientů s hodnotou PSA < 10 ng/ml.

Doporučuje se provádět biopsie směřované laterálně. Zvýšený počet biopsií detekuje více KP ohraničených na žlázu, ale nedetekuje více klinicky nevýznamných nádorů.

Nejčastější komplikací při provádění extenzivní biopsie je významnější hematurie, která však ve většině případů ustane spontánně. Převážná většina případů hematurie souvisí s odběrem vzorků ve střední čáře.

Vztah k objemu

Závěry o detekci KP ukazují, že zvýšení počtu odebraných vzorků má význam především u pacientů s velkou prostatou. Logicky se předpokládá, že u pacientů s elevací PSA se snadněji zachytí stejně velký karcinom při stejném počtu odebraných vzorků v malé prostatě. Uzzo a kol. ve své studii retrospektivně hodnotili 1 021 ultrazvukem řízených sextantových biopsií a zjišťovali, zda detekce karcinomu je odlišná v závislosti na velikosti prostaty (23).

Hlavní nález byl signifikantní rozdíl v detekci KP mezi malou a velkou prostatou. U prostat nad 50 g byl sextantovou technikou detekován KP ve 23 %, zatímco u menších prostat (pod 50 g) ve 38 % případů. Výsledky byly ještě více zvýrazněny u extrémně objemných prostat (nad 100 g) – 14 % oproti 49 % u prostat menších než 25 g.

Karakiewicz a kol. tyto nálezy potvrdili na retrospektivní studii u 1 974 pacientů (15). KP našli ve 39,6 % u pro-

stat o hmotnosti méně než 20 g versus 10,1 % u prostat velikosti 80–89 g.

Vashi a kol. se pokusili vytvořit model, který by zohledňoval věk pacienta, objem prostaty a detekoval klinicky nádor (24). Tento model ukázal, že s rostoucím objemem prostaty roste počet vzorků nutných k detekci KP, a to nezávisle na věku. Model je založen na předpokladu sférického tvaru nádoru a multifokálního výskytu tumoru bez ohledu na zonální dělení. Tento model je hypotetický a nebyl zatím podroben klinickému zkoumání. Doporučuje se sice provádění zvýšeného počtu odběrů vzorků, ale není určena optimální strategie cílení vzorků.

Norberg a kol. hodnotili v prospektivní studii 512 pacientů s 8 a 10vzorkovou biopsií v závislosti na velikosti prostaty. U všech pacientů byl proveden odběr 8 vzorků z PZ (4× z každého laloku – 3× jako u klasické sextantové biopsie a 1× z laterální části na každé straně) (17).

V případě, že délka prostaty byla větší než 4 cm, byly přidány další 2 vzorky z TZ. Celkově byl CaP detekován u 54 % mužů.

V porovnání výtěžnosti sextantové vs. 8jehlové vs. 10jehlové biopsie se záchyt karcinomu zvyšoval z 85 % na 96 % a 97 %.

Klasická sextantová biopsie měla výtěžnost 85 %. Jednoduché nahrazení středního parasagitálního vzorku odběrem ze střední části laterální části zvýšila výtěžnost na 94 %. Přičemž výtěžnost po přidání TZ se zvýšila jenom o 2 % (obrázky 4, 5, 6).

Souhrn

Zvýšení počtu odebíraných vzorků má význam především u pacientů s velkou prostatou. Zatím nebyla doporučena metodika optimálního počtu a umístění vzorků v závislosti na objemu prostaty. U prostaty pod 50 g se doporučuje odběr 8 vzorků. U prostaty nad 50 g je doporučen odběr 10–12 vzorků.

Je doporučováno odebírat vzorky laterálně z periferní zóny (20).

Strategie opakované biopsie

Další aspekt strategie biopsie prostaty je rozhodnutí, jak postupovat u těch pacientů, kde při podezření na karcinom byla první biopsie negativní.

Fleshner a kol. referovali výsledky 130 pacientů, kteří podstoupili opakovanou biopsii po první negativní biopsii (17). Strategie biopsie zahrnovala sextantovou biopsii + 2× biopsii TZ.

U opakované biopsie mělo 30 % pacientů pozitivní nález. Největší záchyt byl u pacientů s PSA přes 20 ng/ml. V PZ a TZ společně se vyskytovalo 9,2 % nádorů, v TZ samotné bylo pouze 5,4 %.

Babaian a kol. referovali výsledky na skupině 362 pacientů ze dvou institucí. Provedli systematickou techniku 11 vzorků. Většina pacientů měla předchozí biopsii s negativním nálezem (10). V této studii bylo u pacientů přidáno ke klasické sextantové biopsii 5 vzorků ve třech místech (extrémně laterálně a ventrálně PZ, pravá a levá ZT a střední

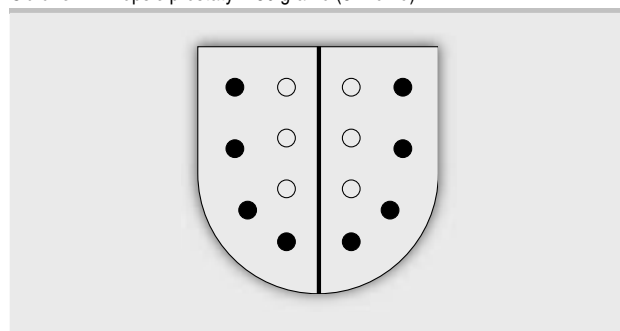
lalok v distální (apikální) třetině). Celkově byl zjištěn nárůst detekce KP ve druhé biopsii o 29 % a 33 % nárůst detekce KP v případě, že technika zahrnovala přídatné vzorky v předním rohu laterální části PZ jako nejčastěji postižené místo, následované přechodovou zónou. U opakovaných biopsií v této sérii byl karcinom detekován pouze v samotné jedné oblasti u laterální části PZ v 15 případech, 9× v TZ a 2× ve střední části.

Podle tohoto schématu se ukazuje, že významné zvýšení detekce KP je ve většině případů získána z přídatných biopsií z laterálních oblastí PZ a z TZ.

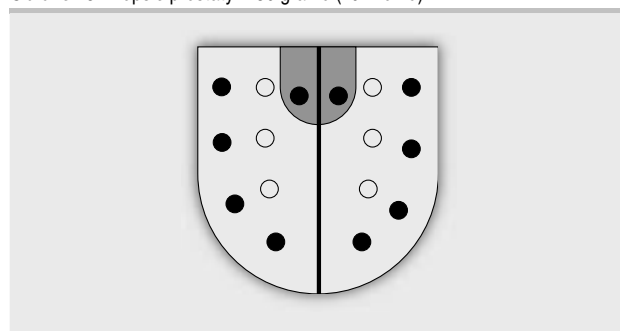
Ve skupině M. D. Anderson Cancer Center bylo celkové zvýšení detekce KP na 55 %. Nejvýznamnější nárůst byl zaznamenán u pacientů s PSA 4,1–10,0 ng/ml.

Jiná série pacientů, u kterých byla provedena extenzivní opakovaná biopsie pod ultrazvukovou kontrolou po předchozí negativní sextantové biopsii, byla studie Borboroglu a kol. (3). V této skupině bylo v i. v. analézii odebráno průměrně 22,5 vzorků, které byly odebírány v šesti sagitálních liniích. Celkový záchyt pozitivních vzorků byl 30 %.

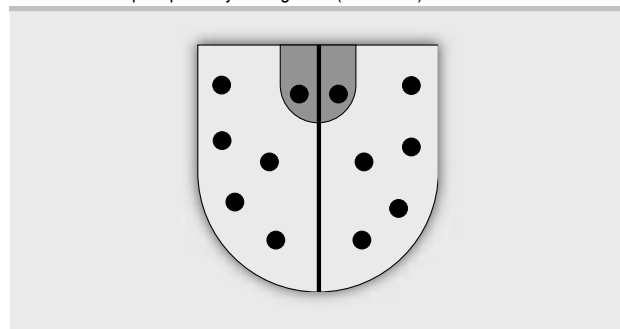
Obrázek 4. Biopsie prostaty < 50 gramů (8 vzorků)



Obrázek 5. Biopsie prostaty > 50 gramů (10 vzorků)



Obrázek 6. Biopsie prostaty > 50 gramů (12 vzorků)



PSA a objem prostaty

Poměr free/total PSA má největší význam v indikaci opakované biopsie u prostaty pod 50 g a PSA 4–10 ng/ml za hraniční hodnoty se považuje 15–18 %.

U prostaty nad 50 g a PSA nad 10 ng/ml přestává být f/t PSA předpovědním faktorem přítomnosti KP, resp. zvyšuje se na 25–30 % (zvyšuje se tím i počet indikovaných biopsií).

Komplikace opakované biopsie

Nejčastější komplikací byla retence močová (36 %), která byla vyřešena do 72 hod.

Naughton a kol. provedl zvláštní prospektivní studii hodnotící komplikace při zvýšení počtu vzorků z 6 na 12 – nenašli významné rozdíly v bolestivosti ani morbiditě (16).

Podle výsledků této studie nemá na zvýšený výskyt komplikací vliv počet, ale místo odběru vzorků (především v periuretrální oblasti).

Souhrn

U pacienta s negativním nálezem sextantové biopsie, u kterého trvá podezření na KP, by měla být biopsie opakována. Při ní by mělo být odebráno více vzorků, než u klasické sextantové biopsie.

Opakovaná biopsie by měla zahrnovat 8 vzorků PZ a alespoň 2 vzorky z TZ = celkem tedy 10 vzorků.

Poměr volný/celkový PSA (hodnota 15–18 %) má největší význam v indikaci opakování biopsie u prostaty pod 50 gramů.

Na zvýšený výskyt komplikací nemá vliv absolutní počet vzorků, ale jejich umístění (především v periuretrální oblasti).

PIN III, atypická acinární proliferace

Pacienti s PIN III a/nebo atypickou acinární proliferací mají při opakované biopsii vyšší (47%) pravděpodobnost detekce KP (4). Optimální strategie při opakované biopsii není zatím jednoznačně stanovena.

V případě detekce PIN III se doporučuje opakovaná biopsie. Doporučuje se provedení sextantové biopsie + 2 vzorky z TZ.

Extenzivní odběr vzorků by měl být proveden z místa výskytu PIN III (eventuálně z ipsilaterální poloviny prostaty) (14).

Biopsie semenných váčků

V případě podezření na infiltraci semenných váčků lze provést cílenou biopsii. K potvrzení správného umístění jehly je nutné potvrzení přítomnosti epitelu semenného váčku v histologickém preparátu z odebraného vzorku.

Biopsie uretrovezikální anastomózy po RAPE

Nárůst PSA po radikální prostatektomii většinou znamená recidivu onemocnění. Časový odstup po operaci, stadium a histologický nález umožňují usuzovat, zda se jedná o lokální recidivu nebo metastatické postižení. K potvrzení lokální recidivy lze provést biopsii z uretrovezikální

anastomózy. Ultrazvukovým vyšetřením nelze detekovat specifické změny pro nádor, ultrazvuk slouží pouze k cílenému zaměření uretrovezikální anastomózy.

Bolestivost**Analgezie**

Tak jako není dosaženo konsenzu v optimálním počtu a lokalizaci vzorků, není ani konsenzus v používání anestetik při biopsii. Většina pacientů toleruje transrektálně sonograficky cílenou biopsii jako mírně nepříjemnou, 20 % z nich by vyžadovalo některou formu anestezie (13). Dyskomfort se zvyšuje s počtem odebíraných vzorků a opakováním biopsie (především u mladých pacientů).

Randomizovaná studie 6 vs 12 vzorků prokázala, že není statisticky významný rozdíl mezi skupinami při hodnocení škály bolesti (16). Byl prokázán význam lokální anestezie. Skupina byla randomizována a 50 % byl aplikován intrarektálně lidocain gel. Rozdíl byl zaznamenán v hodnocení škály bolesti u pacientů s anestézií a bez anestezie. Výhoda této techniky je v tom, že je velmi jednoduchá a nemá žádné vedlejší účinky. Soloway a Obek referovali výsledky skupiny u 50 pacientů s provedením periprostatického bloku 5 ml 1% lidokainu do tří míst podél oblasti neurovaskulárních svazků na laterálních stranách prostaty. Podle výsledků je tato metoda bezpečná a významným způsobem zlepšuje komfort pacienta (19).

Souhrn

I když technik a možností je několik, vhodná metoda zůstává stále diskutována. Je nutno zvažovat přínos té které metodiky z hlediska času, aplikace, bezpečnosti a ceny na jedné straně a pacientova pohodlí na straně druhé. Aplikace anestetického gelu intrarektálně zmírní bolestivost při biopsii. Jde o jednoduchou metodu, avšak s nízkým stupněm dosažené analgezie.

Injekce lidokainu do okolí neurovaskulárního svazku významně sníží dyskomfort pacienta. Nicméně je nutno vzít v úvahu, že přímá intravaskulární aplikace lidokainu může způsobit poškození nervové cévního svazku s následnou fibrózou. Ta může působit komplikace při preparaci u nervy šetřící radikální prostatektomie, nebo může být příčinou erektilní dysfunkce.

Podle dotazníkových akcí je většina pacientů ochotna podstoupit opakovanou biopsii bez anestezie.

Závěr

Transrektální, ultrazvukem vedená sextantová biopsie znamenala revoluci v diagnostice KP, zvláště u pacientů s negativním palpačním nálezem na prostatě. Originální metodika sextantové biopsie tak jak byla popsána – ve střední parasagitální linii – nepostihuje dostatečně přední a laterální oblasti prostaty. Četné zkušenosti z klinických pracovišť na velkých souborech pacientů prokazují, že u mužů s normálním rektálním nálezem a PSA větším > 4 ng/ml může samotná sextantová biopsie minout až polovinu přítomných karcinomů.

Spolu s dalším rozšiřováním zkušeností četných klinických pracovišť dochází neustále k obměnám schémat biopsií. Rozšířená (multiplicitní) biopsie s laterálními vzorky je v současné době nezbytná. Rozšířená biopsie nezvyšuje detekci nesignifikantních nádorů. Většina pacientů toleruje multiplicitní transrektální biopsii jako snesitelný dyskomfort.

U pacientů, kteří biopsii netolerují lze použít některý typ anestezie.

Optimální počet vzorků není zatím znám, stejně jako přesná strategie jejich rozmístění. Zvýšení počtu odebíra-

ných vzorků signifikantně zvyšuje výtěžnost cílené biopsie. V současné době se doporučuje technika 8–11 vzorků. Technika je bezpečná a pacienti dobře snášena.

Největší zlepšení při detekci KP se při použití této techniky dosahuje u pacientů s prostatou nad 50 g a PSA 4–10 ng/ml. Počet pozitivních vzorků a další informace získané jejich exaktním zpracováním by měly být standardně zahrnuty do biotického protokolu tak, aby bylo možno upřesnit rozvahu definitivního terapeutického postupu.

Literatura

1. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000; 163: 152–157.
2. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, Peloquin F, Dessureault J, Goyal M, Zheng W, Begin LR, Elhilali MM. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1996; 155: 605–606.
3. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urology* 2000; 163: 158–162.
4. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling ChL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urology* 2001; 166: 866–870.
5. Carter HB. *AUA News*, 1999; 4(5): 1–3.
6. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143, 1146.
7. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate cancer. *J Urology* 1997; 57: 199.
8. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostatic cancer. *J Urol* 1997; 158: 1886–1890.
9. Fleshner NE, Fair WR. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. *J Urology* 1997; 157: 556–558.
10. Fleshner AE, O'Sullivan, M and Fair WR. Prevalence and predictors of positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1997; 158: 505–509.
11. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. *J Urol* 2001; 167: 516–520.
12. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1986; 142, 71.
13. Issa MM, Bux S, Chun T, Petros JA, Labadia AJ, Anastasia K, Miller LE, Marshall FF. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. *J Urol* 2000; 164: 397–399.
14. Kamoi K, Troncoso P, Babaian J. Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urology* 2000; 163: 819–823.
15. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997; 49: 55–59.
16. Naughton CK. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: Impact on cancer detection. *J Urol* 2000; 163: 168–171.
17. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997; 50: 562–566.
18. Presti JC Jr, 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: 166–167.
19. Soloway MS, Obek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2000; 163, 172–173.
20. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*, 1995; 45: 2–12.
21. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001; 166: 86.
22. 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.
23. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al. The influence of prostatic size on cancer detection. *Urology* 1995; 46: 831.
24. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol* 1998; 159: 920–924.