

# Η διορθική βιοψία του προστάτη με υπερηχογράφημα

Γ. ΠΑΡΑΝΥΧΙΑΝΑΚΗΣ<sup>1</sup>, Α. ΜΠΟΥΡΔΟΥΜΗΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Χειρουργός Ουρολόγος, ΙΚΑ Ηρακλείου Κρήτης, <sup>2</sup>SHO Chesterfield Royal Hospital Foundation Trust

Η βιοψία του προστάτη αδένου με τη χρήση διορθικού υπερηχογραφήματος αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαγνωστική προσπέλαση του προστατικού αδενοκαρκινώματος. Από την αρχική τεχνική της τυφλής λήψης, η μέθοδος έχει πλέον εμπλουτιστεί με τη χρήση εξειδικευμένων οργάνων και διαγνωστικών αλγορίθμων, με σκοπό την αύξηση της ειδικότητας και της ευαισθησίας. Η πιο πρόσφατη τάση είναι αυτή της πρώιμης διάγνωσης, με έμφαση στη συσχέτιση βιοχημικών και απεικονιστικών στοιχείων, με σκοπό την έγκαιρη ταυτοποίηση του νεοπλάσματος και την αποφυγή υπερβολικής χρήσης μιας επεμβατικής ιατρικής πράξης. Η δακτυλική εξέταση δια του ορθού αποτελεί μέρος της κλινικής αξιολόγησης του προστάτη και παρέχει πληροφορίες που θα κατευθύνουν την υπόλοιπη διαγνωστική προσπέλαση. Η πρώτη δημοσίευση που ανέδειξε τη σημασία της δακτυλικής εξέτασης έγινε το 1971 από τους Gilbertson και συν<sup>1</sup>, όπου παρατηρήθηκε ότι υπήρχε αυξημένο ποσοστό επιβίωσης σε άνδρες που ελέγχονταν ετησίως. Παρολι'αυτά, δεν πρέπει να ξεχνάμε την υποκειμενικότητα της εξέτασης, καθώς αρκετά νεοπλάσματα δεν είναι ψηλαφητά<sup>2</sup>, ενώ συχνά γίνεται λανθασμένη σταδιοποίηση του όγκου<sup>3</sup>.

**Τ**ο διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS) χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την εκτίμηση παθολογικών διεργασιών στο κατώτερο τμήμα του παχέως εντέρου<sup>4,5</sup>. Η πρώτη φορά που έγινε χρήση για την εκτίμηση του προστάτη ήταν το 1963 από τους Takahashi και Ouchi, με αρκετά μειονεκτήματα, καθώς η τεχνολογία των υπερήχων για ιατρική χρήση βρισκόταν ακόμη σε πρώιμο στάδιο. Η πρώτη κλινικά αξιολογημένη απεικόνιση του προστάτη έλαβε χώρα το 1967 από τους Watanabe και συν<sup>6</sup>, με την εισαγωγή κεφαλής 3.5 MHz. Με τη πάροδο των ετών και την εξέλιξη της τεχνολογίας, το TSUS κατέλαβε κυρίαρχη θέση στην διερεύνηση της προστατικής παθολογίας. Στα μέσα της δεκαετίας του 1980 η εισαγωγή της κεφαλής των 7 MHz καθιέρωσε τον υπέρηχο στη διαγνωστική φαρέτρα του σύγχρονου ουρολόγου.

Η τεχνική της βιοψίας περιήλθε επίσης από αρκετά στάδια εξέλιξης. Ο Ferguson<sup>9</sup> πραγματοποίησε την πρώτη βιοψία με βελόνη το 1930, χρησιμοποιώντας διαμέτρημα 18 G και περινεϊκή προσέγγιση. Η πρώτη διορθική λήψη βιοπτικού υλικού από το προστάτη έγινε το 1937 από τον Astraldi<sup>10</sup>. Στη δεκαετία του '80 έγινε η πρώτη λήψη βιοψίας υπό υπερηχογραφικό έλεγχο, με τη τοποθέτηση συσκευής που κατευθυνόταν

με διαπερινεϊκό ηχοβολέα. Αρκετά χρόνια αργότερα, δημιουργήθηκε η συσκευή για τη προσαρμογή σε διορθικό ηχοβολέα. Το 1987 παρουσιάζονται οι πρώτες αναφορές στη βιβλιογραφία για τη χρήση υπερηχογραφικά κατευθυνόμενης διορθικής προ-

νόμενη συσκευή επί του ηχοβολέα και η χρήση της συσκευής βιοψίας με ελατήριο καθιστούν δυνατή την επαναλαμβανόμενη λήψη βιοπτικού υλικού σε πραγματικό χρόνο. Η προσθήκη του έγχρωμου Doppler μπορεί να παρέχει ακόμη περισσότερες

των 0.75 ng/mL είναι ειδική για την ύπαρξη καρκίνου του προστάτη. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη, ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο παρουσίασαν ταχύτερη αύξηση του PSA σε σχέση με άνδρες χωρίς καρκίνο, εντός φυσιολογικών τιμών.

**Παθολογική δακτυλική εξέταση συνιστά απόλυτη ένδειξη για βιοψία, ανεξάρτητα από τη τιμή του PSA. Πιο συχνά, η ψηλάφηση αναδεικνύει έναν σαφή όζο, εστιακή σκληρία, διάχυτη σκλήρυνση του αδένου και σε ορισμένες περιπτώσεις ασυμμετρία.**

στατικής βιοψίας (TRUS biopsy). Έκτοτε, η τεχνική καθιερώθηκε ως διαγνωστική πράξη εκλογής<sup>11</sup> για τις παθήσεις του προστατικού αδενώματος. Στις μέρες μας, η κεφαλή είναι 5-8 MHz επί χειροκίνητου ηχοβολέα και έχει δυνατότητες πολυεπίπεδης και ταυτόχρονης απεικόνισης.

Η προσαρμογή της βελόνης σε κατευθυ-

πληροφορίες, όσον αφορά την αιμάτωση του όγκου, που κατά κανόνα διαφέρει από το γύρω φυσιολογικό ιστό, χωρίς όμως να υπερτερεί της απλής υπερηχογραφικής απεικόνισης<sup>12</sup>. Προσπάθειες για βελτίωση της απεικονιστικής ποιότητας του έγχρωμου Doppler γίνονται με τη ταυτόχρονη χορήγηση ενδοφλέβιων σκιαγραφικών ουσιών, καθώς έχει ήδη τεκμηριωθεί η αξία τους στην απεικόνιση άλλων οργάνων (ήπαρ, καρδιά, νεφρός<sup>13</sup>). Νεότερες μελέτες αναδεικνύουν ότι η νεοαγγείωση συσχετίζεται με προστατική νεοπλασία<sup>14</sup>. (Εικόνα 1)

## Ένδειξεις για προστατική βιοψία

### 1. PSA

Η πιο συχνή ένδειξη για βιοψία του προστάτη είναι η αυξημένη τιμή του PSA. Αν και τιμές άνω των 4 ng/mL θεωρούνται αυξημένες, πάντα θα πρέπει να συνηγορείται η ηλικιακή διακύμανση των φυσιολογικών τιμών (Πίνακας 1)<sup>15</sup>. Οι τιμές του PSA σχετίζονται με την ηλικία και τον όγκο του προστάτη. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η ταχύτητα αύξησης του PSA (PSA velocity), ακόμη και για τιμές κάτω των 4 ng/mL. Οι Carter et al<sup>16</sup> απέδειξαν ότι ετήσια αύξηση του PSA μεγαλύτερη ή ίση

## 2. Δακτυλική εξέταση

Παθολογική δακτυλική εξέταση συνιστά απόλυτη ένδειξη για βιοψία, ανεξάρτητα από τη τιμή του PSA. Πιο συχνά, η ψηλάφηση αναδεικνύει έναν σαφή όζο, εστιακή σκληρία, διάχυτη σκλήρυνση του αδένου και σε ορισμένες περιπτώσεις ασυμμετρία.

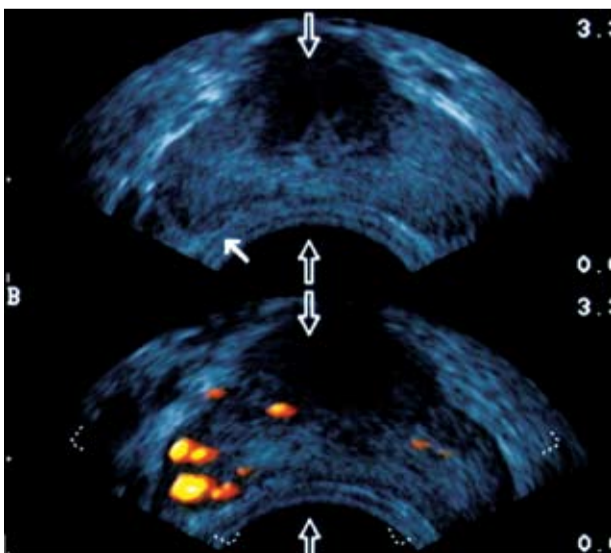
## Η βιοψία από πρακτικής πλευράς

### Προετοιμασία του ασθενούς

Καθότι πρόκειται για επεμβατική πράξη, θα πρέπει να εξασφαλιζόμαστε η συγκατάθεση του ασθενούς και να ενημερώνεται για τις πιθανές επιπλοκές (ηοίμωση, αιματοουρία, αιμοσπερμία, αιμορραγία από το ορθό, κατακράτηση ούρων, σήψη<sup>17</sup>). Συνηθέστερα, προηγείται η λήψη ενός καθαρτικού από στόματος ή και υποκλυσμού, ώστε να καθαριστεί η κοιλότητα του ορθού, αν και ορισμένοι δεν θεωρούν απαραίτητη αυτή τη διαδικασία<sup>17</sup>.

Η χορήγηση αντιβιοτικών έχει επίσης καθιερωθεί περί τη διενέργεια της βιοψίας. Συνηθέστερα χορηγείται μια κινολόνη επί 3 ημέρες, ξεκινώντας την ημέρα προ της βιοψίας. Μπορεί να προστεθεί και μετρονιδαζόλη για αναστολή κάλυψης, όπου αυτό κρίνεται σκόπιμο<sup>17</sup>. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Καρδιολογίας (AHA), ασθενείς με βαλβιδοπάθεια χρήζουν ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής<sup>18</sup>.

Σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή αυτή θα πρέπει να διακόπτεται για ανάλογο χρονικό διάστημα: στην περίπτωση της ασπιρίνης για 7 ημέρες προ της βιοψίας, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών για 3 ημέρες και των κουμαρινικών για λίγες ώρες πριν (Carroll, Shinozaki). Άλλες πηγές<sup>17</sup> δεν θεωρούν απαραίτητη τη διακοπή της ασπιρίνης και των ΜΣΑΦ, παρά μόνο επί σύγχρονης χορήγησης κλοπιδογρέλης, η οποία θα πρέπει να διακόπτεται και όταν λαμβάνεται ως



**Εικόνα 1.** Άνω: Εγκάρσια προβολή υπόηχης εστίας στη περιφερική ζώνη, ενδεικτική προστατικού νεοπλάσματος (λευκό βέλος). Κάτω: Απεικόνιση με έγχρωμο Doppler της ίδιας εστίας που αναδεικνύει νεοαγγείωση.

**Πίνακας 1. Ηλικιακή διακύμανση των τιμών του PSA**

PSA ορού (ng/mL)	Ηλικία (έτη)			
	40-49	50-59	60-69	70-79
	0.0-2.5	0.0-3.5	0.0-4.5	0.0-6.5

μοναδική αγωγή.

Το θέμα της αναλγησίας κατά την επέμβαση έχει τύχει εκτενών αναφορών στη βιβλιογραφία και αποτελεί ακόμα θέμα συζήτησης. Επικρατέστερη φαίνεται να είναι η περιπροστατική έγχυση με διάλυμα λιδοκαΐνης 1% δια της περινεϊκής οδού, υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, με τη χρήση βελόνης 18-20 G, σε επίπεδο παράλληλο των αγγειονευρώδων δεματίων και ξεκινώντας από τη περιοχή των σπερματοδόχων κύστεων με κατεύθυνση τη κορυφή του αδένος<sup>17,20</sup>. Πρόσφατη μελέτη από το Πανεπιστήμιο Emory<sup>19</sup> περιγράφει τη χρήση τοπικού αναισθητικού (λιδοκαΐνης) σε μορφή γέλης διορθικά ως εξίσου αποτελεσματική αναλγητική μέθοδο. Ωστόσο, σήμερα συνιστάται ο καθαρισμός του αυλού του εντέρου και η χορήγηση αντιβιοτικών από την προηγούμενη ημέρα της βιοψίας. Η αντιπηκτική αγωγή διακόπτεται για τουλάχιστον 5 ημέρες προ της βιοψίας και στη περίπτωση του Sintrom έως και 10 ημέρες. Σκευάσματα που πρέπει επίσης να διακόπτονται είναι: Persantin, Salospir, Iscover και Ticlid. Η αναλγησία επιτυγχάνεται με τη συνδυασμένη χρήση περινεϊκής έγχυσης 2-3 ml xylocaine 1% και τοπικού αναισθητικού διορθικά (Emla cream: 5% lidocaine και prilocaine). Η περινεϊκή έγχυση θα πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα με ιστορικό σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών, π.χ. κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό. Ακολουθεί πλήση του ορθού με τοπικό αντισπασμικό διάλυμα Octenisept (Octenidine hydrochloride - phenoxethanol).

Η διενέργεια της βιοψίας γίνεται με τη βοήθεια ειδικής βελόνης 18G προσαρμοσμένης σε ειδική βάση με εσωτερικό ελατήριο επαναφοράς που ομοιάζει με περιστρόφο. Η σχεδίαση της βελόνης είναι τέτοια ώστε να λαμβάνεται υλικό 1,5-3 εκατοστών (Εικόνα 2, 3). Είναι συνετό να γίνεται αρχικά, εισαγωγή της βελόνης στον αδένος και κατόπιν να προωθείται 2 με 2, 5 εκατοστά προς την ύποπτη περιοχή, προ της δειγματοληψίας.

**Απεικόνιση και ευρήματα**

Να υπενθυμίσουμε ότι σε κάθε περίπτωση πρέπει να προηγείται δακτυλική εξέταση προ της εκτέλεσης βιοψίας, ώστε να εκτιμάται η ύπαρξη πιθανών παθολογικών βλαβών του πρωκτού – ορθού, αλλιά και για να εκτιμάται ο προστατικός αδένος.

Με την είσοδο του ηχοβοηθία ρυθμίζεται η αντίφαση της εικόνας και παρουσιάζεται η ομοιογενής φυσιολογική περιφερική ζώνη, σε μεσαία κλίμακα του γκριζου. Η απεικόνιση γίνεται σε εγκάρσιο και οβελιαίο επίπεδο, με την αναγνώριση των ανατομικών δομών περί του αδένος και ιδιαίτερη προσοχή στην ύπαρξη ανομοιογένειας και ασυμμετρίας σε περιοχές του προστάτη. Ακολουθούν μετρήσεις διαστάσεων και όγκου του αδένος, που αξιολογείται ως ελλειψοειδής και άρα ο υπολογισμός γίνεται από το τύπο υπολογισμού ελλειψοειδούς όγκου:

$$\text{Μέγεθος} = \text{Βάρος} = 0.5233 \times D_1 \times D_2 \times D_3,$$

όπου D<sub>1</sub>: εγκάρσια, D<sub>2</sub>: κεφαλουραία και D<sub>3</sub>: προσθιοπίσθια διάμετρος. Έτσι, ακολουθώντας μπορεί να υπολογιστεί και η πυκνότητα του PSA (PSAD= PSA / όγκος αδένος). Η

λογική πίσω από τη χρήση της πυκνότητας του PSA στηρίζεται στο ότι υπάρχει συγκεκριμένος αριθμός φυσιολογικών κυττάρων που αντιστοιχεί σε έναν δεδομένο όγκο αδένος και συνεπώς ανώτερο όριο φυσιολογικής τιμής PSA. Όταν ξεπεραστεί αυτό το όριο, θα πρέπει να οφείλεται σε κακοήθεια<sup>21</sup>. Πυκνότητα του PSA > / = 0,15 έχει προταθεί ως ενδεικτική για διενέργεια βιοψίας σε ασθενείς με PSA 4-10 ng/mL και με αρνητική δακτυλική ή/και απεικονιστική εξέταση<sup>22</sup>. Στη πλειονότητα των περιπτώσεων, η καρκινική εστία απεικονίζεται ως υπόπληξη αλληοίωση<sup>27</sup> με ανώμαλα όρια, αν και υπάρχουν αρκετές παραλληλαγές στην εμφάνιση<sup>23</sup>. Η υψηλότερη προγνωστική αξία εμφανίζεται σε υπόπληξη αλληοίωση διαμέτρου > 1 εκατοστού<sup>7</sup>. Υποστηρίζεται ότι η υπονοχόγεια προέρχεται από τη υποκατάσταση προστατικού στρώματος από αδενικά στοιχεία<sup>5</sup>. Υπόπληξη απεικόνιση παρουσιάζουν επίσης η προστατίτιδα, προστατικό έμφρακτο, αδενική διάταση, ήλιες μυϊκές ίνες, ίωση και PIN<sup>7,33</sup>.

Με τη πάροδο των ετών, αρκετές μελέτες επικεντρώθηκαν στην διαγνωστική ειδικότητα και την ευαισθησία των διορθικών υπερήχων για το καρκίνο του προστάτη. Οι Carter και συν<sup>30</sup> έδειξαν ότι μόνο 54% των μη κλινικά ανιχνεύσιμων καρκίνων απεικονίζονται με τους υπερήχους. Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό αλληοιώσεων παρουσιάζονται ως ισόηχες<sup>29,30,32,33</sup>.

Η γνώση της ανατομικής του προστάτη είναι απαραίτητη για τη σωστή διάγνωση. Το 1968 ο McNeal<sup>25</sup> πρότεινε τη ταξινόμηση σε ζώνες: κεντρική, περιφερική και μεταβατική (Εικόνα 4). Η πλειονότητα των καρκινικών όζων ανευρίσκονται στη περιφερική ζώνη (70%-80%). Η φυσιολογική ομοιογένεια στην απεικόνιση κεντρικής και περιφερικής ζώνης κατευθύνει στο χαρακτηρισμό αλλήλων περιοχών / εστιών ως υπέρηχες ή υπόηχες<sup>26</sup>. Η μεταβατική ζώνη χαρακτηρίζεται ως υπόπληξη σε σύγκριση με τη κεντρική και τη περιφερική ζώνη<sup>27</sup>.

**Τεχνικές λήψης βιοπτικού υλικού**

Η στρατηγική της λήψης της βιοψίας εξελίχθηκε με γνώμονα το περιορισμό της μειωμένης διαγνωστικής ειδικότητας και ευαισθησίας των υπερήχων. Οι ασθενείς παρουσιάζονται πλέον νωρίτερα και οι πιθανότητες ο όγκος να είναι ισόηχος και μη ψηλαφητός, αυξάνονται. Έτσι, οι σύγχρονες τεχνικές βιοψίας περιλαμβάνουν και περιοχές με φαινομενικά φυσιολογικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά.

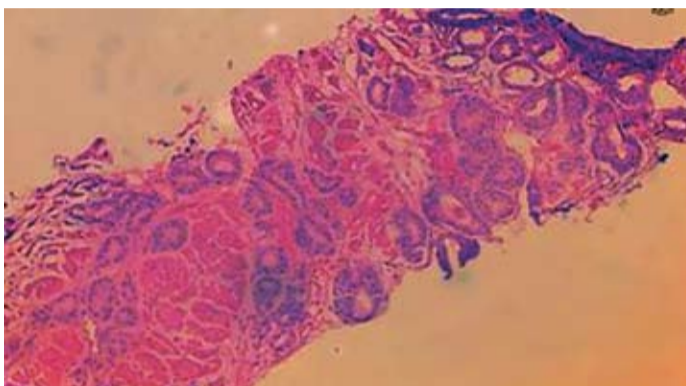
Οι Hodge και συν<sup>35</sup> δημοσίευσαν το 1989 τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα μίας συστηματικής προσέγγισης με διορθικά κατευθυνόμενης λήψης βιοψίας.

Με τη λήψη εξαπλής βιοψίας (sextant biopsy), σε οβελιαίο επίπεδο εκατέρωθεν, από τη κορυφή, τη βάση και τη μεσότητα του αδένος, εντοπίστηκαν περισσότερες καρκινικές εστίες σε σχέση με εστιακά κατευθυνόμενης λήψης βασίζομενη στην απεικόνιση. Η τεχνική θεμελιώθηκε για τη εποχή και αποτέλεσε την αρχή για τη στροφή της χρήσης των υπερήχων στη λήψη βιοψίας με διαγνωστικό σκοπό (Εικόνα 5).

Να σημειωθεί ότι η παραπάνω τεχνική βασίστηκε μόνο σε κλινικά ψηλαφητούς



Εικόνα 2 Βιοπτικό υλικό.



Εικόνα 3. Ιστολογικό παρασκεύασμα

όζους, γεγονός που, όπως έχει προαναφερθεί, δεν συμπεριλαμβάνει το σύνολο των καρκινικών αλληοιώσεων. Επιπλέον, η σήμανση του υλικού μετά από προστατεκτομή αναδεικνύει ότι η πλειοψηφία των μη κλινικά ψηλαφητών όζων βρίσκονται στο πλάγιο τοίχωμα της περιφερικής ζώνης, περιοχή που δε συμπεριλαμβάνεται στην εξαπλή τεχνική. Επιπλέον, οι Levine και συν<sup>36</sup> σε μια μελέτη ανέδειξαν τα μειονεκτήματα της τεχνικής αυτής.

Αναπτύχθηκε συνεπώς η ανάγκη για βελτίωση της τεχνικής. Δόθηκε έμφαση στην εντόπιση των εστιών με βάση την ανατομική του αδένος. Για παράδειγμα, στη βάση του προστάτη, πλάγια κατευθυνόμενες βιοψίες περιλαμβάνουν τη περιφερική ζώνη, ενώ λήψη στη μεσότητα περιλαμβάνει τη κεντρική ζώνη, όπου απαντάται καρκίνος λιγότερο συχνά. Σε προσπάθεια λήψης από τη μεταβατική ζώνη με πλάγια κατεύθυνση, η βελόνη πιθανόν να διέλθει της περιφερικής ζώνης, στο σημείο όπου αυτή αναδιπλούται. Βιοψία από τη κορυφή του αδένος έχει περισσότερες πιθανότητες να είναι θετική για την ανίχνευση καρκινικής νόσου. Δημοφιλείς τεχνικές που αναπτύχθηκαν με βάση τον αριθμό και την τοποθεσία της λήψης του υλικού είναι των 5 περιοχών (5-region) (Εικόνα 6), η οκταπλή συστηματική λήψη (8 systematic core) και η εντεκαπλή λήψη των πολλοπληθών περιοχών (11- multisite biopsy protocol) (Εικόνα 7).

Η σήμανση υλικού βιοψίας μετά προστατεκτομή έπαιξε σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της βιοψίας του προστάτη. Οι Stamey και συν<sup>37</sup> πρότειναν ότι βιοψία από τη μεσότητα ή τη βάση του αδένος θα πρέπει να λαμβάνεται με πλάγια φορά ώστε να συμπεριλαμβάνονται τμήματα από το πρόσθιο πλάγιο τοίχωμα της περιφερικής ζώνης, σημείο που δεν περιλαμβάνει η κλασική εξαπλή προσέγγιση. Ερευνητές από το Moffitt Cancer Center<sup>20</sup> αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της βιοψίας των 5 περιοχών και λαμβάνοντας 13 δείγματα (18 για αδένες άνω των 50 γραμμαρίων) ανέδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά εντόπισης καρκινικών εστιών σε σχέση με την εξαπλή μέθοδο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με PSA < 10 ng/mL.

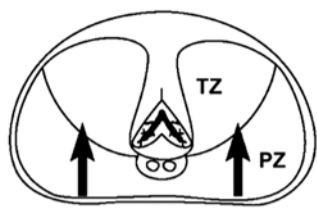
Σε μεταγενέστερη μελέτη εξετάστηκαν ο καρκινικός όγκος, το άθροισμα Gleason και το στάδιο του όγκου, όπου δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην

εντόπιση των εστιών μεταξύ των δυο μεθόδων<sup>39,40</sup>. Οι Chang και συν<sup>41</sup> μελέτησαν τη προσθήκη επιπλέον τεσσάρων βιοψιών στη κλασική εξαπλή μέθοδο, οι οποίες τοποθετούνται στο πλάγιο τοίχωμα. Αυτός ο συνδυασμός συντέλεσε σε αύξηση του εντοπισμού καρκινικής νόσου από 82% σε 96%. Το 2000 η ίδια ομάδα σε μια προοπτική μελέτη εκτίμησε μια τεχνική 10 σημείων σε 483 ασθενείς<sup>42</sup>.

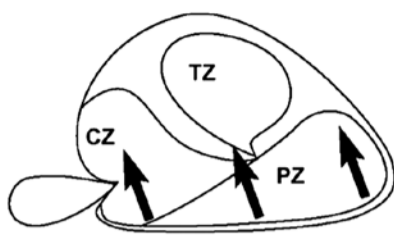
Η ευαισθησία μειώθηκε κατά 1-2% με σημαντική ποικιλομορφία αποτελεσμάτων σε ασθενείς με PSA < 10 ng/mL και/ή προστατικό όγκο μεγαλύτερο των 50cc, κυρίως λόγω της λήψης από τη κεντρική ζώνη του προστάτη, όπου ο επιπολασμός του προστατικού αδενοκαρκινώματος είναι μικρός.

Οι Chen και συν<sup>43</sup> επιχείρησαν να αναπτύξουν μια τεχνική βιοψίας με τη βοήθεια μοντέλου εξομοίωσης σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, χρησιμοποιώντας ανακατασκευασμένα χειρουργικά παρασκευάσματα μετά προστατεκτομή. Η εξαπλή μέθοδος εντόπισε καρκίνο στο 73% του δείγματος, με συνολικό καρκινικό όγκο > 0.5cc. Η μέθοδος των 10 σημείων, που περιλάμβανε πλάγιες περιοχές της βάσης και της κορυφής, τις έξω πλάγιες περιοχές των πλάγιων τοιχωμάτων, τη μέση της περιφερικής ζώνης και τη πρόσθια μεταβατική ζώνη εντόπισε καρκίνο σε ποσοστό 96%.

Το συμπέρασμα ήταν ότι αυτές οι περιοχές μπορούν να συμπεριληφθούν σε υπερηχογραφικά κατευθυνόμενη διορθική βιοψία προστάτη, με έμφαση στη σημασία των διορθικών υπερήχων για τη χαρτογράφηση της λήψης των βιοπτικών υλικών<sup>44</sup>. Η εντεκαπλή λήψη πολλοπληθών περιοχών (11-multisite biopsy protocol) έδειξε υπεροχή, με ποσοστό εντόπισης 94%, ακολουθούμενη από αυτή των 5 περιοχών (5-region), με 87% (18 δείγματα) και 86% (13 δείγματα). Η εντεκαπλή των πολλοπληθών περιοχών περιλαμβάνει την εξαπλή, μια περιοχή στη μεσότητα του οπίσθιου τμήματος, δυο στη μεταβατική ζώνη και δυο στο κατώτερο πρόσθιο τμήμα της περιφερικής ζώνης. Οι Babaian και συν<sup>45</sup> εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της παραπάνω μελέτης και ανέδειξαν αύξηση της αποτελεσματικότητας σε σχέση με την εξαπλή μέθοδο κατά 33%, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αρνητική δακτυλική εξέταση, αρνητικό υπερηχογράφημα και τιμές PSA μεταξύ 4 και 10.



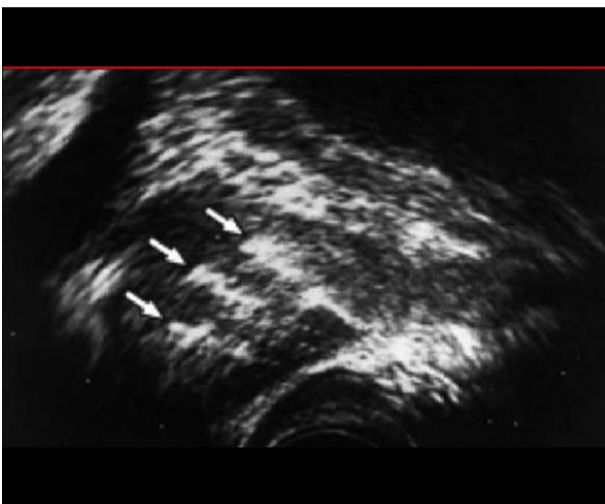
A



B

**Εικόνα 4.** Σχηματική απεικόνιση των ζωνών του προστάτη σε εγκάρσιο (Α) και οβελιαίο (Β) επίπεδο.

Τα βέλη αντιπροσωπεύουν τη πορεία της βιοψτικής βελόνης κατά τη διενέργεια εξαπλής βιοψίας. (Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. J Urol. 1992; 148:829-832.).



**Εικόνα 5.** Οβελιαία προβολή όπου απεικονίζονται οι υπέρηκες σκιάσεις (βέλη) κατόπιν λήψης δι-ορθικά κατευθυνόμενης βιοψίας του προστάτη. (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; 157:199-203.).

αποτελέσματα ήταν 23% για αδένες άνω των 50 γραμμαρίων έναντι 38% για αδένες κάτω των 50 γραμμαρίων και παρουσίασαν τη σημασία και την αυξημένη πιθανότητα δειγματοληπτικού λάθους για ασθενείς με μεγάλους αδένες, με ενδεχόμενο την ανάγκη για περαιτέρω ή και επανάληψη της βιοψίας. Οι Karakiewicz και συν<sup>55</sup> σε παρόμοια μελέτη έδειξαν 40% για αδένες κάτω των 20 γραμμ. έναντι 10% για αδένες 80-90 γραμμ. Αυτό είχε ως συνέπεια να συμπεράνουν ότι ο όγκος του προστάτη αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη διενέργεια βιοψίας και επισήμαναν την ανάγκη για εξατομίκευση σε αυτές τις περιπτώσεις. Οι Levine και συν<sup>36</sup> έδειξαν ποσοστά ανεύρεσης καρκίνου 43%, 27% και 24% για αδένες <30cc, 30-50cc και >50cc αντίστοιχα.

Ερευνητές από το Moffitt Cancer Center<sup>56</sup>, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο 5 περιοχών, κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα μείωσης του εντοπισμού σε σχέση με μεγάλα αδένα (49%, 42%, και 32%, για αδένες <30cc, 30-50cc και >50cc αντίστοιχα).

**Συμπέρασματα**

Το διορθικό υπερηχογράφημα παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη διάγνωση του προστατικού αδενοκαρκινώματος. Με την εξέλιξη της αξιολόγησης του PSA, οι κατευθυνόμενες βιοψίες με βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα τείνουν να εκλείψουν. Η χρήση των υπερήχων είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση επακριβών βιοψιών, με κατάλληλα δείγματα, ανάλογα με το μέγεθος του αδένα και τη κατηγοριοποίηση του κινδύνου για τον εκάστοτε ασθενή, βάση της κλινικής εικόνας.

Αν και δεν έχει ακόμη καθοριστεί συγκεκριμένος αριθμός δειγμάτων στη προστατική βιοψία, εντούτοις, το διορθικό υπερηχογράφημα, σε συνάρτηση με τις μετρήσεις του PSA και την πρώιμη διάγνωση των ασθενών υψηλού κινδύνου οδηγούν σε διάγνωση καρκίνου του προστάτη νωρίτερα, γεγονός που διευρύνει τη θεραπευτική επιλογή και αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης αυτής της ομάδας ασθενών.

**Βιβλιογραφία**

- Gilbertson VA. Cancer of the prostate gland: results of early diagnosis and therapy undertaken for cure of the disease. JAMA. 1971; 215:81-84.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol. 1990; 143:1146-1152.
- Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathologic stage in men with localized prostate cancer. J Urol. 1993; 150:110-114.
- Wild JJ, Reid JM. Progress in techniques of soft tissue examination by 15 MC pulsed ultrasound. In: Kelley-Fry E, ed. Ultrasound in biology and medicine: a symposium sponsored by the Bioacoustics Laboratory of the University of Illinois and the Physiology Branch of the Office of Naval Research. Robert Allerton Park, Monticello, Ill; June 20-22, 1955. Washington, DC: American Institute of Biological Sciences; 1957:30-45.
- Smith JA Jr. Transrectal ultrasonography for the detection and staging of carcinoma of the prostate. J Clin Ultrasound. 1996; 24:455-461.
- Takahashi H, Ouchi T. The ultrasonic diagnosis in the field of urology. Proc Jpn Soc Ultrasonics Med. 1963; 3:7.
- Langer JE. The current role of transrectal ultrasonography in the evaluation of prostate carcinoma. Semin

- Roentgenol. 1999; 34:284-294.
- Watanabe H, Igari D, Tanahasi Y, et al. Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography. J Clin Ultrasound. 1974; 2:91-98.
- Ferguson RS. Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and aspiration. Am J Surg. 1930; 9:507.
- Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. Urol Cutan Rev. 1937; 41:421.
- Weaver RP, Noble MJ, Weigle JW. Correlation of ultrasound guided and digitally directed transrectal biopsies of palpable prostatic abnormalities. J Urol. 1991; 145:516-518.
- Kelly IM, Lees WR, Rickards D. Prostate cancer and the role of color Doppler US. Radiology. 1993; 189:153-156.
- Aarnink RG, Beerlage HP, De La Rosette JJ, et al. Transrectal ultrasound of the prostate: innovations and future applications. J Urol. 1998; 159:1568-1579.
- Halpern EJ, Verkh L, Forsberg F, et al. Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate. AJR Am J Roentgenol. 2000; 174:1575-1580.
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993; 270:860-864.
- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992; 267:2215-2220.
- PRCMP Guide, No1, NHS Cancer Screening Programmes, Dec 2006, ISBN: 9781844630417.
- Danjani AS, Bisno AL, Chung KJ, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA. 1990; 264:2919-2922.
- Issa MM, Bux S, Chun T, et al. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. J Urol. 2000; 164:397-399.
- Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center, March 2001.
- Brawer MK, Chetner MP. Ultrasonography of the prostate and biopsy. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, eds. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1997:2506-2517.
- Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol. 1992; 147:815-816.
- Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh PC et al, eds. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998:2519-2537.
- Smith EM, Resnick MI. Imaging of the prostate. In: Lepor H, Lawson RK, eds. Prostate Diseases. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1993:72-86.
- McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. 1968; 49:347.
- Hernandez AD, Smith JA Jr. Transrectal ultrasonography for the early detection and staging of prostate cancer. Urol Clin North Am. 1990; 17:745-757.
- Melchior SW, Brawer MK. Role of transrectal ultrasound and prostate biopsy. J Clin Ultrasound. 1996; 24:463-471.
- Lee F, Gray JM, McLeary RD, et al. Prostatic evaluation by transrectal sonography: criteria for diagnosis of early carcinoma. Radiology. 1986; 158:91-95.
- Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. J Urol. 1994; 152:2304-2307.
- Carter HB, Hamper UM, Sheth S, et al. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. J Urol. 1989; 142:1008-1010.
- Rifkin MD, Choi H. Implications of small, peripheral hypoechoic lesions in endorectal US of the prostate. Radiology. 1988; 166:619-622.
- Dahnert WF, Hamper UM, Eggleston JC, et al. Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echogenic appearance of early carcinoma. Radiology. 1986; 158:97-102.
- Salo JO, Rannikko S, Makinen J, et al. Echogenic structure of prostatic cancer imaged on radical prostatectomy specimens. Prostate. 1987; 10:1-9.
- Lee FL, Torp-Pederson ST, Carroll JT, et al. Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. Urology. 1989; 34(suppl):4-8.
- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989; 142:71-75.
- Levine MA, Ittman M, Melamed J, et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. J Urol. 1998; 159:471-476.
- Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology. 1995; 45:2-12.
- 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; 157:199-203.
- Eskew LA, Woodruff RD, Bare RL, et al. Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method is significant disease. J Urol. 1998; 160:794-796.
- Eskew LA, Applegate JC, McCullough DL. Update of the 5 region prostate biopsy method: the durability of a decreased false negative rate of prostate biopsy. Proc Annu Meet Am Urol Assoc. 1999; 1249:324.
- Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, et al. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. J Urol. 1998; 160:2111-2114.
- Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol. 2000; 163:163-167.
- Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, et al. Optimization

Οι Bauer και συν<sup>46</sup>, επίσης με τη βοήθεια του μοντέλου εξομίωσης σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, υποστήριξαν τη σημασία των μεθόδων λήψης βιοψιών που συμπεριλαμβάνουν το σύνολο του πλάγιου τοιχώματος, ενώ αμφισβήτησαν τη χρησιμότητα για λήψη από τη μεταβατική ζώνη όταν λαμβάνεται το πλάγιο τοίχωμα. Παρόλ'αυτά, οι Naughton και συν<sup>47</sup> σε πρόσφατη μελέτη συνέκριναν την εξαπλή και τη δωδεκαπλή μέθοδο για να διαπιστώσουν παρόμοια ποσοστά εντοπισμού καρκίνου (27% και 26% αντίστοιχα). Εντούτοις, στη συγκεκριμένη μελέτη έγινε σαφές ότι το 21% των καρκινικών εστιών από τη δωδεκαπλή μέθοδο δεν θα εντοπιζόταν, χωρίς τη προσθήκη δειγμάτων από τα πλάγια τοιχώματα του προστάτη.

**Ο ρόλος της μεταβατικής ζώνης**

Περίπου το 20% των προστατικών αδενοκαρκινωμάτων εντοπίζεται στη μεταβατική ζώνη, αν και σπάνια απαντώνται μεμονωμένοι όγκοι σε δείγματα βιοψίας. Η προσθήκη της μεταβατικής ζώνης στη βιοψία προσθέτει ένα ποσοστό 1.8%-4.3 % εντοπισμού του καρκίνου, εάν και δεν υπάρχουν ακόμα αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν την ανάγκη για συστηματική λήψη από τη περιοχή<sup>48-51</sup>. Το ποσοστό αυξάνεται, όταν πρόκειται για επαναληπτική βιοψία, στο 10-13% και έτσι φαίνεται να έχει θέση σε ασθενείς με αρνητικές βιοψίες αλλά με αύξηση του PSA ή αύξηση του PSA velocity<sup>49</sup>. Το γεγονός αυτό αποδείχθηκε από τη μελέτη των Keetch and Catalona<sup>52</sup>.

Οι Lui και συν<sup>53</sup> δημοσίευσαν μια μελέτη στην οποία η επαναλαμβανόμενη βιοψία σε ασθενείς με μέσο όρο PSA 32ng/ml και αρνητική δακτυλική εξέταση παρουσίασαν ποσοστό 53% καρκινικής εστίας στη μεταβατική ζώνη. Να σημειωθεί ότι η ηχογένεια της μεταβατικής ζώνης μεταβάλλεται σημαντικά από τη γύρω περιοχή και παρουσιάζει ιδιαίτερη ποικιλομορφία, ιδίως στις περιπτώσεις καθορθής υπερτροφίας. Σημαντικό οδηγό σημείο αποτελεί το οπίσθιο και οπισθοπλάγιο όριο της ζώνης, που κατά κανόνα απεικονίζεται σε ανεκτό βαθμό.

Οι Chen και συν<sup>44</sup> με το μοντέλο τους έδειξαν ότι καλύτερα αποτελέσματα υπάρχουν

όταν γίνεται εισαγωγή της βελόνης βιοψίας σε βάθος 3 εκατοστών προ της λήψης από τη περιοχή της κορυφής.

**Ενδείξεις για επανάληψη της βιοψίας**

Μια συνοπτική μελέτη από τους Carroll και Sinothara<sup>59</sup> παρουσιάζει τις παρακάτω περιπτώσεις όπου ενδείκνυται επανάληψη της βιοψίας.

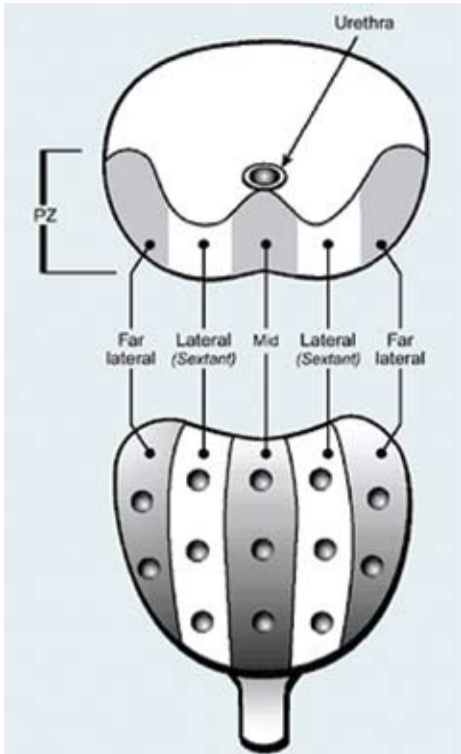
- Θετική δακτυλική εξέταση ή αυξημένη υποψία λόγω της εξέτασης.
- Αύξηση της ταχύτητας του PSA > 0.4-0.75 ng/mL/έτος.
- Χαμηλό ποσοστό ελεύθερου PSA (απόλυτη ένδειξη <10%, σχετική ένδειξη <22% - 25%).
- Παρουσία PIN ή κυτταρικής ατυπίας σε προηγούμενη βιοψία.

Οι επαναληπτικές βιοψίες έχουν ποσοστό εντοπισμού νεοπλασίας περίπου 10% - 35%<sup>60,61</sup>. Σε περιπτώσεις όπου προϋπήρχε PIN ή κυτταρική ατυπία, έχουν αναφερθεί ποσοστά από 50% έως και 100%<sup>62,63</sup>.

**Ο όγκος του προστάτη σε σχέση με τη μέθοδο βιοψίας**

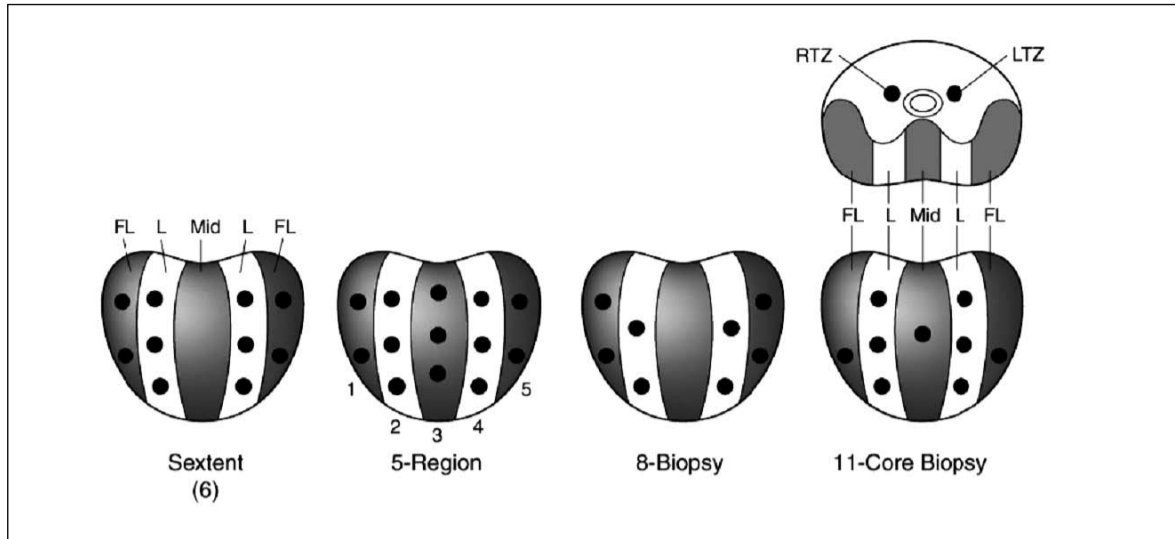
Ο όγκος του προστατικού αδένα χαρακτηρίζεται ως το πιο αντικειμενικό εύρημα κατά την υπερηχογραφική εξέταση. Ο υπολογισμός του αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της αξιολόγησης και αυτό διότι φέρει πληροφορίες χρήσιμες στο σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής, σε περίπτωση θετικής βιοψίας, με την εκτίμηση της πυκνότητας του PSA, καθώς και για το γεγονός της ύπαρξης μιας σχετικά αντίστροφης σχέσης μεταξύ του καρκίνου και του μεγέθους. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν την αδυναμία της εξαπλής μεθόδου για λήψη βιοψίας στην ανεύρεση καρκινικών εστιών σε ευμεγέθεις αδένες. Αυτό γίνεται ευκολότερα κατανοητό αν αναλογιστούμε ότι ο αριθμός των δειγμάτων που λαμβάνονται κατά τη βιοψία, θεωρητικά, θα πρέπει να είναι ανάλογος και κατά συνέπεια ενδεικτικός του συνολικού όγκου, ώστε να καθίσταται η βιοψία αξιολογήσιμη.

Οι Uzzo και συν<sup>54</sup> εξέτασαν αυτή τη σχέση, χρησιμοποιώντας την εξαπλή μέθοδο. Τα



**Εικόνα 6.** Βιοψία 5 περιοχών (5-region).  
FL: Έξω πλάγιο, L: Πλάγιο, Mid: Μέση,  
PZ: Περιφερική ζώνη.

- of prostate biopsy strategy using computer based analysis. J Urol. 1997; 158:2168-2175.
44. Chen ME, Troncoso P, Tang K, et al. Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. Urology. 1999; 53:951-960.
45. 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.



**Εικόνα 7.** Συνοπτική απεικόνιση των διαφόρων τεχνικών βιοψίας.

46. 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.
47. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, et al. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. J Urol. 2000; 164:388-392.
48. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. J Urol. 1996; 155:605-606.
49. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, et al. 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.
50. Fleshner NE, Fair WR. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. J Urol. 1997; 157:556-558.
51. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, et al. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. J Urol. 1997; 158:1886-1890.
52. Keetch DW, Catalona WJ. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostatic specific antigen values. J Urol. 1995; 154:1795-1797.
53. Lui PD, Terris MK, McNeal JE, et al. Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. J Urol. 1995; 153:1000-1003.
54. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al. The influence of prostate size on cancer detection. Urology. 1995; 46:831-836.
55. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. Urology. 1997; 49:55-59.
56. Applewhite JC, Metwalli AR, McCullough DL. Results of the five-region prostate biopsy method: the effect of gland size and number of cores on yield. In: Proceedings from the 64th Annual Meeting of the Southeastern Section of the American Urological Association, Inc; March 30-April 2, 2000; Orlando, Fla. P-2:131-132.
57. Vashi AP, Wojno KJ, Gillespie B, et al. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. J Urol. 1998; 159:920-924.
58. Chen ME, Troncoso P, Johnston D, et al. Prostate cancer detection: relationship to prostate size. Urology. 1999; 53:764-768.
59. Peter Carroll, MD and Katsuto Shinohara, MD: TRANSRECTAL ULTRASOUND GUIDED PROSTATE BIOPSY. (urology.ucsf.edu/patientGuides/pdf/uroOnc/Prostate.Biopsy.pdf)
60. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL: Results of the 5 region biopsy method: The repeat biopsy population. J Urol 2002; 168:500-503.
61. Roehrborn CG, Pickers GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated TRUS-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and PSA levels. Urology 1996; 47:347-352.
62. Zlotta AR, Raviv G, Schulman CC: Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostatic carcinoma patients with initial isolated PIN. Eur Urol 1996; 30:249-255.
63. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE: The relationship between PIN and prostate cancer: critical issues. J Urol 1997; 158:12-22.