Când este necesară repetarea puncției biopsie prostatică

I. Sinescu, S. Voinea
Centrul de Chirurgie Urologică şi Transplant Renal Fundeni, Bucureşti

Puncția biopsie prostatică (PBP) ghidată prin ecografie transrectală (TRUS) este tehnica standard pentru diagnosticul cancerului de prostată (CaP). PBP nu este o tehnică perfectă; uneori ea poate omite leziunea neoplazică. Acest lucru se întâmplă cu atât mai frecvent cu cât numărul de fragmente şi localizarea lor în prostată sunt inadecvate. Protocolul sextant, aşa cum a fost el descris inițial de Hodge, a fost tehnica standard pentru primul set de PBP timp de aproape 20 ani. Ulterior, s-a demonstrat că rata de detecție a CaP la al doilea set de PBP (protocol sextant/ extins/ saturativ), după ce primul a fost sextant, este de 20-73% !!! O explicație pentru această rată mare de rezultate fals negative este una evidentă - numărul de fragmente recoltate este prea mic. O altă explicație mai subtilă constă în locul inadecvat de recoltare a fragmentelor. Protocolul sextant, aşa cum a fost descris original, recoltează fragmente care conțin un procent mare de zonă tranzițională şi, în plus, nu recoltează fragmente din ariile laterale şi anterioare ale prostatei periferice, arii unde este localizat cel mai frecvent CaP. Astfel, putem considera, fară ezitare, că timpul pentru biopsia sextantă a trecut. Acum standardul pentru primul set de PBP este protocolul extins care constă în recoltarea de 12 fragmente. Datorită creşterii numărului de fragmente şi modificării locului de unde acestea sunt recoltate, protocolul extins are o rată de rezultate fals negative mult mai scăzută decât cel sextant. Astfel, dacă un pacient la care s-a aplicat protocolul extins la primul set de PBP are un rezultat benign, incidența CaP la a doilea set este de 10-20%.

Pe de altă parte, atât la primul set de PBP, cât mai ales la repuncționare, detecția unor CaP nesemnificative clinic, care, netratate, nu amenință viața pacientului, este o preocupare majoră a lumii urologice. Studiile arată că nu există o diferență semnificativă privind extensia extracapsulară, invazia veziculei seminale, margini pozitive, stadiul histopatologic final şi scorul Gleason pe piesele de prostatectomie radicală între pacienții diagnosticați cu CaP la primul set de PBP şi la al doilea set de PBP. Altfel spus, agresivitatea CaP detectate la primul şi la al doile set de PBP este identică. Pe de altă parte, CaP detectate începând cu al treilea set PBP tind să fie mai puțin agresive şi mai puțin semnificative clinic, de aceea, după al doilea set de PBP cu rezultat negativ, pacienții trebuie atent selecționați pentru repuncționare.

Corespondență: Dr. Sebastian Voinea
Institutul Clinic Fundeni, Centrul de Uronefrologie şi Transplant Renal
Şoseaua Fundeni Nr. 258, Sector 2, 022328, Bucureşti
Tel./Fax: 021-300.75.70.
E-mail: voineaseb@yahoo.com

Ghidul EAU este mai puţin practic în definirea indicaţiilor de repunctionare. De exemplu, nu oferă recomandări legate de valoare PSA la care PBP trebuie obligatoriu repetată şi nici despre pacienţii cu PSA aflat în „zona gri". La cursul de TRUS şi PBP organizat în ultimii doi ani de EAU, s-a recomandat folosirea ghidului american (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) care este considerat *mai practic*. Editorialul de faţă va face referire şi la ghidul NCCN care oferă, în plus faţă de ghidul EAU, recomandări uşor de folosit când urologul se află în faţa unui pacient cu unul sau mai multe seturi de PBP negative.

Tuşeul rectal (TR)

TR sugestiv pentru CaP este un argument pentru repetarea PBP indiferent de valoarea PSA.

Istoricul familial

Un pacient care are una sau mai multe rude de gradul 1 care au fost diagnosticate cu CaP, în special dacă diagnosticul s-a făcut la vârstă tânără, are un risc crescut de CaP.

A fost primul set de biopsii prostatice adecvat?

Ghidul EAU nu recomandă un anumit număr de fragmente pentru primul set PBP, dar consideră că o creştere peste 12 nu oferă beneficii diagnostice suplimentare. Ghidul NCCN recomandă recoltarea a 12 fragmente din prostata periferică la primul set de PBP: 6 din zona laterală si 6 din zona parasagitală. La acestea se adaugă fragmente adiţionale din zonele cu suspiciune clinică sau TRUS. Dintre aceste 12 fragmente, cel puţin 3, pe fiecare parte, trebuie să fie apicale, iar cele laterale trebuie să recolteze din partea anterioară a zonei periferice ("anterior horn of the prostate"). Protocol folosit la primul set de puncţii poate fi considerat inadecvat daca nu respectă principiile de mai sus, aceasta constituind un argument în favoarea repetarii PBP.

Care este vârsta pacientului şi, mai ales, care este vârsta lui biologică?

Pacientul vârstnic, cu multiple comorbidităţi, la care speranţa de viaţă este mai mică de 10 ani, cu un rezultat benign la primul set de PBP, nu are indicaţie de rebiopsiere. S-a demonstrat că, pentru un pacient de peste 75 de ani şi PSA total ? 3 ng/dl nu mai este necesară supravegherea PSA şi, cu atât mai puţin, PBP.

Medicaţie

Este binecunoscut efectul inhibitorilor de 5αreductază de a scădea PSA total la aproape jumătate din valoarea iniţială după tratament de 6 luni. O lipsă a scăderii PSA sau chiar o creştere a acestuia sub tratament cu inhibitori de 5αreductază poate fi un argument pentru repuncţionare. Tratmentul hipertofiei benigne de prostată cu simptomatologie uşoară-medie cu derivaţi din plante este o alternativă de tratament pentru pacienţii cu simptomatologie joasă uşoară-medie. Aceşti derivaţi pot afecta valoarea totală a PSA, iar acest efect este unul mai puţin cunoscut. De exemplu, s-a dovedit că extractul de Serenoa Repens, prin conţinutul de fitoestrogeni, scade valoarea totală PSA. Aceasta scădere trebuie luată în calcul când este luată decizia de repuncţionare.

PSA total

Controlul PSA trebuie făcut în condiţii standard (în absenţa ejaculare, cateterism uretral, cistoscopie, TURP, infecţii de cale urinară sau spermatică), la acelaşi laborator folosind aceeaşi metodă. Ghidul EAU nu specifică o anumită valoare PSA pentru care PBP trebuie repetată: *The indications for a repeat biopsy are: rising and/or persistent PSA*. Ghidul NCCN are recomandări mult mai practice: toţi pacienţii cu un set negativ la prima PBP, cu PSA total mai mare de 10 ng/ml, trebuie repuncţionaţi. Pentru pacienţii cu PSA total cuprins între 4 şi 10 ng/dl, recomandarea de repetare a PBP se nuanţează în funcţie de valoarea % PSA liber:

- = 10 % – indicaţie absolută de repetare PBP
- 10 % - 25 % – indicaţia de repetare PBP trebuie luată în discuţie
- = 25 % – urmărire din 6 în 6 luni cu TR, PSA total, % free PSA, velocitate PSA

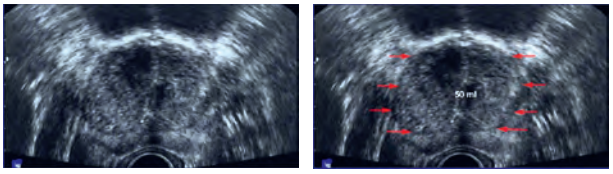
În ultimele decenii, PSA total mai mic de 4 ng/ml a fost considerat normal, dar astăzi această limita nu mai este acceptată în totalitate. Pentru pacienţii cu PSA între 2 şi 3 , respectiv între 3 şi 4 riscul de CaP este 24% respectiv 27%. Acesta este motivul pentru care ghidul NCCN consideră 2,5 ng/ml valoarea limită pentru PSA.

Derivatele PSA (% PSA liber, densitatea PSA, densitatea PSA în zona tranziţională, velocitatea PSA, timpul de dublare a PSA)

Dintre derivatele PSA, % PSA liber are cea mai mare acurateţe în identificarea pacienţilor care au un risc înalt de CaP, deşi una sau mai multe PBP anterioare au fost negative. Ţesutul adenomatos produce o cantitate mare de PSA liber, iar cel neoplazic o cantitate mică de PSA liber. Dacă procentul de PSA liber este = 10%, respectiv = 25%, riscul de CaP este de 56%, respectiv 8%. În plus, valoarea PSA liber este relativ uşor de obţinut,

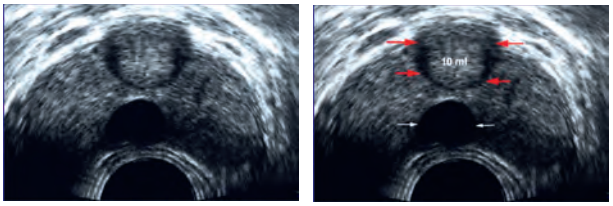
fiind lucrat din aceeaşi probă de sânge ca şi PSA total. Aceste avantaje au făcut ca în ghidul NCCN % PSA liber să constituie instrumentul principal în aprecierea oportunităţii repetării PBP la un pacient cu PSA total aflat în „zona gri" (4 –10 ng/ml), aşa cum am descris mai sus. S-a dovedit, ulterior, că % PSA liber are aceeaşi semnificaţie pentru PSA total de 2,5 – 4 ng/ml şi nu poate fi aplicat pentru PSA total = 10 ng/ml.

Al doilea parametru ca importanţă în aprecierea necesităţii repetării PBP îl constituie densitatea PSA în zona tranziţională. PSA total este produs atât de zona tranziţională, cât şi de zona periferică, proporţional cu volumul acestora. De exemplu, la un pacient cu PSA total = 5 ng/ml, la care prima PBP a fost negativă şi care are TRUS un volum total şi respectiv al zonei tranziţionale de 60 cm^3 şi respectiv de 50 cm^3, cea mai mare parte din secreţia crescută de PSA rezultă din zona tranziţională. Dacă nu are alţi factori de risc, cum ar fi istoricul familial, acest pacient nu are indicaţie de repetare a PBP, deoarece valoarea PSA este mare prin secreţia crescută a părţii adenomatoase a prostatei.



Pacient în vârstă de 59 ani, cu PBP efectuată în urmă cu 3 luni, cu rezultat histopatologic benign; în prezent PSA = 5 ng/ml, PSA liber = 31%, volum total = 60 ml, volumul zonei tranziţionale = 50 ml (zonă tranziţională între săgeţi roşii), densitate PSA = 0,08 ng/ml/cm^3 şi densitatea PSA în zona tranziţională = 0,1 ng/ml/cm^3 – fără indicaţie de repunctionare

Un pacient cu PSA total 4,5 ng/ml, la care prima PBP a fost negativă şi care are TRUS un volum total şi respectiv al zonei tranziţionale de 40 cm^3 şi respectiv de 10 cm^3 are un risc crescut de CaP şi, deci, are indicaţie de rebiopsie, deoarece PSA este secretat în cea mai mare parte de către prostata periferică.



Pacient în vârstă de 50 ani, cu puncţie prostatică efectuată în urmă cu 3 luni, cu rezultat histopatologic benign; în prezent PSA total = 5 ng/ml, volumul zonei tranziţionale = 10 ml, densitate PSA în zona tranziţională = 0,5 ng/ml/cm^3 – indicaţie de repetare PBP (zonă tranziţională între săgeţi roşii, chist medioprostatic între săgeţi albe)

Studiile au demonstrat recent că cei mai importanţi parametri predictivi pentru identificarea CaP, la repetarea biopsiei, au fost procentul de PSA liber şi densitatea PSA în zona tranziţională. Deşi valoros, densitatea PSA în zona tranziţională este puţin folosit din considerente practice: volumul zonei tranziţionale este foarte rar disponibil, chiar după unul sau mai multe seturi de PBP. Măsurarea şi înregistrarea volumul zonei tranziţionale este simplă, rapidă şi ar trebui făcută sistematic la primul set de PBP deoarece permite calcularea ulterioară a densităţii PSA în zona tranziţională, al doilea element ca importanţă în aprecierea oportunităţii repetării PBP.

Velocitatea PSA şi timpul de dublare a PSA au rol în evaluarea prognosticului pacienţilor cu CaP deja diagnosticat şi mai puţin/deloc în aprecierea oportunităţii repetării PBP. Ghidul EAU consideră că aceşti parametri „have limited use in the diagnosis of PCa because of background noise (total volume of prostate, BPH)". La pacienţii tineri, unde adenomul incipient/absent produce o cantitate mică de PSA care nu creează „zgomot de fond", aceşti parametri pot avea un rol în stabilirea indicaţiei de repetare a PBP. S-a demonstrat că velocitatea PSA considerată normală depinde de valoarea totală a PSA. Astfel, pentru un PSA total ≤ 4 ng/ml respectiv ≥ 4ng/ml, velocitatea PSA normală este ≤ 0,35/ml/an, respectiv = 0,75/ml/an. Ca şi în cazul % PSA liber, velocitatea PSA nu are nicio valoare pentru PSA total = 10 ng/ml.

PIN de grad înalt şi atipia

PIN de grad înalt este găsit la 14% dintre pacienţii la care s-a efectuat primul set de PBP. Identificarea lui în prima biopsie era considerată o indicaţie absolută de repetare a PBP. Ulterior, s-a demonstrat că riscul de CaP la un pacient cu primul set PBP (protocol extins) cu rezultat PIN de grad înalt monofocal, respectiv multifocal este de 10%, respectiv 70 – 80%. În 2011 atât ghidul EAU cât şi NCCN consideră prezenţa PIN de grad înalt multifocal (= 2 fragmente) indicaţie absolută de repetare PBP, în timp ce prezenţa PIN de grad înalt unifocal nu mai constituie indicaţie de repunctionare.

Proliferarea atipică a acinilor mici (ASAP), numită mai simplu atipie, se referă la prezenţa câtorva caracteristici (dar nu toate) specifice aspectului histopatologic de adenocarcinom. Incidenţa ASAP este de 3% după primul set de biopsie. Un pacient cu ASAP la o PBP anterioară are un risc de 50% de CaP şi are o indicaţie absolută de repetare PBP.

Caracterizarea CaP

Pacienţii diagnosticaţi printr-o PBP anterioară cu CaP cu risc mic, cu indicaţie de supravegere, pot fi mai bine caracterizaţi şi stadializaţi prin repetarea PBP folosind un protocol saturativ transrectal sau transperineal. Dintre pacienţii care au fost consideraţi iniţial eligibili pentru supraveghere, după repetarea PBP folosind abordul transperineal tridimensional, doar 30% rămân cu aceeaşi indicaţie, restul de 70 % devenind candidaţi pentru tratament activ.

Concluzii

Argumente pentru repetarea PBP:

- TR sugestiv
- TRUS sugestiv
- Istoric familial de CaP prezent
- PSA total = 10 ng/ml
- PSA total 2,5 -10 ng/ml cu % PSA liber = 10%,
- Densitatea PSA în zona tranziţională = 0,26 ng/ml/ cm^3
- ASAP în PBP anterioară
- PIN grad înalt multifocal în PBP anterioară
- Caracterizarea CaP

Argumente înpotriva repetării PBP:

- Istoric de prostatită
- Vârstă ≥ 75 ani
- Comorbidităţi semnificative
- Trei seturi de PBP negative efectuate pentru acelaşi motiv (exemplu PSA anormal)
- PBP saturativă negativă în antecedente

Abrevieri:

PBP – puncţie biopsie prostatică
TRUS – ecografie prostatică transrectală
CaP – cancer prostatic
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
TR – tuşeul rectal

Bibliografie

1. EAU Guidelines 2011
2. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1. 2011 *Prostate Cancer Early Detection* - http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
3. *Ghid practic de ecografie transrectală şi biopsie în cancerul prostatic* M. Hârza, S. Voinea, B. Şerbănescu, 2006, Editura Grafica Prahoveană, ISBN: 973-87330-5-7
4. Djavan B, Fong YK, Ravery V, Remzi M, Horninger W, Susani M, Kreuzer S, Boccon-Gibod L, Bartsch G, Marberger M. – *Are repeat biopsies required in men with PSA levels ≤ 4 ng/ml? A Multi-institutional Prospective European Study*. Eur Urol. 2005 Jan; 47(1): 38-44.
5. Djavan B, Mazal P, Zlotta A, Wammack R, Ravery V, Remzi M, et al. – *Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: Results of the prospective European Prostate Cancer Detection study*. Prostate 2001; 47: 111-7.
6. Djavan B, Ravery B, Zlotta A, Dobronsky P, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. – *Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop?* J Urol. 2001 Nov; 166(5): 1679-83.
7. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta A. – *Repeat prostate biopsy: Who, how and when?* Eur Urol. 2002; 42:93-103.
8. Eggner SE, Roehl KA, Catalona WJ. – *Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4.0 ng/ml and an initially negative biopsy*. J Urol. 2005; 174: 500-4.
9. Ohigashi T, Kanao K, Kikuchi E, Nakagawa K, Nakashima J, Marumo K, Murai M. – *Prostate specific antigen adjusted for transition zone epithelial volume; the powerful predictor for the detection of prostate cancer on repeat biopsy*. J Urol. 2005 May 173(5): 1541-5.
10. Ouyang RC, Kenwright DN, nacey JN, Delahunt B – *The presence of atypical small acinar proliferation in prostate needle biopsy is predictive of carcinoma on subsequent biopsy*. BJU Int 2001, 87:70-4.
11. Park S, Shinohara K, Grossfeld GD, Caroll PR – *Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy*. J Urol 2001, 165: 1409-14.
12. Rodriguez-Patron Rodriguez R, Mayayo DT, Gonzalez GA, Zuccarino AL, Garcia GR, Cuesta RC – *Can indexes based on PSD determine which patients should undergo repeated ultrasound-guided transrectal prostatic biopsy? Study on 546 patients who underwent repeated biopsy*. Arch Esp Urol 2002, 55:225-34.
13. Scattoni V, Roscigo M, Freschi M, Briaganti A, Fantini GV, Bertini R, Salonia A, Montorsi F, Rigatti P. – *Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies*. Urology. 2005 Nov; 66(5): 1043-7.
14. Onik, G., M. Miessau, and D.G. Bostwick, *Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management*. J Clin Oncol, 2009. 27(26): p. 4321-6.