

Artigos Originais

Utilização de Agente de Contraste de Microbolhas na Detecção do Carcinoma da Próstata

Artur Palmas*, Manuel Ferreira Coelho**, Júlio Fonseca***

Serviço de Urologia do Hospital Fernando Fonseca, Amadora-Sintra
Director: Dr Carrasquinho Gomes

* Interno do Internato Complementar de Urologia do Hospital Fernando Fonseca

** Assistente Hospitalar de Urologia do Hospital Fernando Fonseca

*** Assistente Graduado de Urologia do Hospital Fernando Fonseca

Correspondência: Artur Palmas – E-mail: palmas.artur@gmail.com

Resumo

Introdução: Este estudo teve por objectivo, comparar a taxa de detecção do carcinoma da próstata, entre biópsias dirigidas com utilização de agente de contraste ecográfico de microbolhas e biópsias randomizadas.

Métodos: Foram envolvidos neste estudo um total de 60 pacientes, com uma idade média de 67 anos e um doseamento sérico de PSA total médio de 10 ng/ml. Um único investigador, avaliou cada um dos pacientes, antes e durante a infusão intravenosa de agente de contraste ecográfico SonoVue. Foram colhidos 2 a 3 fragmentos por paciente, dirigido às áreas de hipercaptação. Seguindo-se a realização de biópsia randomizada em duplo sextante.

As taxas de detecção de carcinoma de cada uma das técnicas foram comparadas por paciente e por fragmento colhido.

Resultados: Foi detectado carcinoma em 18 dos 60 pacientes (30%). Tendo sido obtido biópsia positiva em 13,1% dos fragmentos directos (16 de 122) e em 8,7% dos fragmentos randomizados (63 de 720). Nove dos 18 pacientes diagnosticados com carcinoma, foram diagnosticados apenas através de biópsia randomizada, 1 paciente foi detectado apenas na biópsia dirigida e 8 foram identificados pelas duas técnicas. O número de pacientes com carcinoma detectados por fragmento, é mais do dobro com biópsia dirigida, comparativamente à biópsia randomizada (0,082 *versus* 0,023).

Conclusão: A utilização de agente de contraste de microbolhas, permite uma taxa de detecção superior, baseada num número inferior de fragmentos colhidos. Apesar de um número considerável de carcinomas, não ter sido detectado através de biópsia dirigida isolada.

Palavras-chave: Próstata, Carcinoma, Biópsia, Agente de contraste ecográfico

Abstract

Introduction: In this study, we purpose to compare prostate cancer detection rate of contrast enhanced ultrasound of the prostate with systematic biopsy.

Methods: A total of 60 patients referred for prostate biopsy, were included. Mean patients age was 67 years and mean PSA value was 10 ng/ml. One examiner evaluated each patient with pré-contrast and contrast enhanced transrectal ultrasound. He performed 2 or 3 contrast enhanced targeted biopsies into hypervascular regions. Followed by a systematic 12 cores biopsy protocol. The cancer detection rates of the 2 techniques were compared by core and by patient.

Results: A positive biopsy per cancer was found in 18 of the 60 patients (30%). Positive biopsies were obtaining in 13.1% of the directed cores (16 of 122) and in 8.7% of the systemic core biopsies (63 of 720). Nine of the 18 patients diagnosed with cancer were identified only by systematic biopsy, one were identified only by directed biopsy and 8 were identified by the 2 techniques. Twice the number of patients was detected per core with directed versus systematic biopsy (0.082 versus 0.023).

Conclusions: The microbubble ultrasound contrast agent provide a superior detection rate, based on a limited number of cores. Although a considerable number of cancers were not detected on isolated directed biopsy.

Key words: Prostate, Carcinoma, Biopsy, Ultrasound contrast agent

Introdução

O cancro da próstata é agora reconhecido como um dos principais problemas que atinge a população masculina. Na Europa estima-se 2,6 milhões de novos casos diagnosticados cada ano. Representando 11% de todos os cancros masculinos na Europa¹ e 9% das mortes por cancro entre os homens da União Europeia².

As principais armas diagnósticas na pesquisa de carcinoma da próstata incluem: toque rectal (DRE), doseamento sérico de Antígeno Específico da Próstata (PSA) e ecografia transrectal³.

No entanto o diagnóstico é sempre histológico, sendo por isso central a realização de biópsia prostática.

O uso generalizado do doseamento sérico de PSA, levou a um aumento do número de pacientes com indicação para biópsia prostática.

Um número significativo de carcinomas, não são detectados com a biópsia em sextante randomizada⁴. Entre os pacientes com valores de PSA elevado e uma biópsia em sextante inicial negativa, a repetição da biópsia revela a presença de malignidade em aproximadamente 20% a 30%.⁵

Várias adaptações a esta técnica, têm vindo a ser propostas, através do aumento do número de fragmentos colhidos e da realização de biópsias de saturação. Contudo a taxa global de detecção de carcinoma pode não ter aumentado com a biópsia em duplo sextante⁶

Em termos de custos monetários, este grande número de biópsias prostáticas, está associado a gastos, quer com o próprio procedimento, quer com a análise patológica dos fragmentos. Para além disso cada procedimento e fragmento de biópsia adicional, está associado a um pequeno aumento do risco de hemorragia e infecção⁷

É assim necessário melhorar a acuidade, diminuir a morbilidade e os custos associados com o diagnóstico do cancro da próstata. A solução para esta situação, é a biópsia dirigida a áreas suspeitas. No entanto a ecografia convencional, que é utilizada para guiar a biópsia prostática, não tem acuidade suficiente para a realização de biópsias dirigidas, pois a aparência ecográfica de carcinoma prostático, que é classicamente descrita como hipocóica, pode também ser isocóica ou hiper-cóica⁸.

Tem sido utilizado o exame Doppler a cores para aumentar a sensibilidade das biópsias prostáticas. No entanto o exame Doppler, não é suficiente para eliminar a necessidade de biópsia randomizada⁹.

O tecido carcinomatoso, normalmente cresce mais rapidamente do que o tecido são, e tem um aumento do seu fluxo sanguíneo. Agentes de contraste ecográfico de microbolhas, são usados para melhorar a visualização da microvasculatura associada a carcinoma da próstata¹⁰.

Neste estudo vamos comparar biópsias dirigidas através da utilização de agentes de contraste ecográficos de microbolhas, com biópsias ran-

domizadas, na detecção de carcinoma da próstata.

Métodos

Foram envolvidos neste estudo um total de 60 pacientes no período entre Maio de 2007 e Janeiro de 2008.

Os critérios de inclusão neste estudo, foi a indicação para realização de biópsia prostática, baseada num toque rectal suspeito, num aumento do nível plasmático de PSA (>4 ng/ml) ou num aumento da sua velocidade ($>0,75$ ng/ml por ano).

Todos os pacientes fizeram profilaxia antibiótica oral, com uma fluoroquinolona, durante um período de 3 dias após a realização do exame, tendo iniciado no dia anterior ao exame.

O estudo ecográfico prostático transrectal foi realizado com um ecógrafo Voluson 730 Expert (General Electrics Medical Systems), com uma sonda endocavitária IC 5-9H "end-fire".

Os pacientes foram abordados na posição lateral esquerda.

O toque rectal foi realizado antes da introdução da sonda, para detectar ou confirmar algum achado suspeito.

Foi feito o estudo ecográfico da próstata no plano sagital e transversal, usando a escala de cinzentos standard e Doppler a cores.

Foi administrada anestesia local, através da injeção transrectal de lidocaína. Tendo sido usada uma agulha citológica de chiba de 22 gauge, foram injectados 10 ml de lidocaína a 2%, sobre controlo ecográfico, ao nível dos feixes neurovasculares bilateralmente, no plano entre o recto e a próstata.

O agente de contraste ecográfico utilizado neste estudo, foi o SonoVue[®]. O princípio activo deste agente de contraste ecográfico é o hexafluoreto sulfúrico em forma de microbolhas. Consiste numa suspensão de milhões de microbolhas, quando se mistura com uma solução de cloreto de sódio 0,9%. Cada uma destas bolhas é mais pequena que uma hemácia, reflectindo as ondas de ultrasons e proporcionando um melhor eco que o dos tecidos do corpo.

Depois de cateterizar uma linha periférica endovenosa, o agente de contraste é infundido num bolus inicial de 1,2 ml de dispersão. É ajustado o sistema de ganho ecográfico. Injectando-se um segundo bolus de 1,2 ml aquando da diminuição da visualização do padrão microvascular

Biópsias dirigidas às áreas de hipercaptação de contraste, são então efectuadas. É utilizado uma pistola de biópsia Bard[®] com uma agulha de biópsia 18 gauge para todas as biópsias.

É colhido entre 2 a 3 fragmentos de biópsia dirigidos por paciente, às áreas de máxima captação de contraste. Seguindo-se a realização de biópsia randomizada em duplo sextante. Todas as biópsias foram realizadas pelo mesmo investigador. As biópsias dirigidas foram realizadas antes das biópsias randomizadas, porque o contrário poderia produzir uma hiperémia, que eventualmente conduziria a enganos.

Não houve registo de nenhuma reacção adversa ao agente de contraste utilizado, nem de complicações valorizáveis, decorrentes do exame realizado.

Afim de avaliar o ganho, da utilização de agentes de contraste ecográfico, na realização de biópsias dirigidas, em relação às biópsias randomizadas, procedeu-se à comparação por fragmento e paciente da taxa de biópsia positiva para carcinoma.

Foi utilizado o modelo estatístico SPSS 11.5 na avaliação e comparação dos dados obtidos.

Resultados

Participaram neste estudo 60 pacientes, com uma idade média de 67 anos e um doseamento sérico de PSA total médio de 10. Cinco dos pacientes, apresentavam um toque rectal anormal (suspeito).

Foi detectado adenocarcinoma da próstata em 18 dos 60 pacientes (30%), apresentando estes um PSA total médio de 11,1. Dos fragmentos recolhidos, 79 apresentavam adenocarcinoma. Tendo sido diagnosticado carcinoma em 13,1% dos fragmentos directos (16 de 122) e em 8,7% dos fragmentos randomizados (63 de 720). Logo a probabilidade de um fragmento dirigido ser positivo para carcinoma, é muito superior, comparativamente a um fragmento randomizado.

Nove dos 18 pacientes (15%) diagnosticados com adenocarcinoma, foram diagnosticados apenas através de biópsia randomizada. Enquanto em 1 paciente (1,6%) o adenocarcinoma foi detectado apenas na biópsia dirigida. Não foi encontrada diferença estatística significativa, no número de pacientes diagnosticados com adenocarcinoma da próstata através dos 122 fragmentos dirigidos,

comparativamente aos 720 fragmentos randomizados ($p < 0,25$).

A biópsia dirigida detectou carcinoma em 10 pacientes com os já referidos 122 fragmentos. Com a biópsia randomizada, foram diagnosticados um total de 17 pacientes através de 720 fragmentos. Assim, o número de pacientes com carcinoma detectados por fragmento de biópsia, é mais do dobro com biópsia dirigida comparativamente à biópsia randomizada (82 vs 23 pacientes por 1,000 fragmentos). Por outras palavras, é necessário metade do número de fragmentos, para detectar cada paciente com carcinoma, através de biópsia dirigida.

Discussão

Apesar da sua baixa especificidade e sensibilidade, a biópsia prostática com controlo ecográfico transrectal, continua a ser o gold standard ao nível do diagnóstico de carcinoma da próstata. Tendo sido feitas alterações à biópsia em sextante randomizada, com algum sucesso.

Este estudo teve por fim procurar a importância da utilização de agentes de contraste ecográfico na detecção de carcinoma da próstata. Pois o padrão microvascular no tecido prostático maligno difere do tecido benigno. O adenocarcinoma da próstata tipicamente apresenta, um padrão mais uniforme, com vasos de menores dimensões¹¹, existindo uma correlação positiva entre o aumento da densidade microvascular e carcinoma¹², metástases¹³, estadiamento da doença¹⁴ e sobrevivência¹⁵.

No entanto, estes microvasos, que têm dimensões na ordem dos 10 a 50 μm , estão abaixo do poder de resolução da tradicional escala de cinzentos ecográfica. Os agentes de contraste ecográfico de microbolhas, serão então o método ideal para a visualização desta microvasculatura.

Assim neste estudo, demonstrou-se uma maior taxa de detecção de carcinoma da próstata, por fragmento colhido com biópsia dirigida, comparativamente ao fragmento de biópsia randomizada. Contudo, vários pacientes com carcinoma, não foram detectados através de biópsia prostática dirigida isolada.

Em estudo recente, utilizando o mesmo agente de contraste ecográfico (SonoVue®), com 2008 pacientes incluídos ao longo de 4 anos e constituindo o maior registo ao nível da literatura¹⁶, foram perentórios em demonstrar que a biópsia

dirigida através de agente de contraste, era superior à biópsia randomizada, com uma taxa de detecção global (28%) e taxa de detecção por fragmento dirigido (10,8%), sobreponível à deste estudo (30% e 13,1% respectivamente).

As eventuais limitações deste estudo, poderão estar relacionadas com a limitada experiência do investigador, na análise do padrão vascular, fornecido pelo agente de contraste ecográfico utilizado. Pelo que estudos adicionais são necessários para ajudar na distinção entre áreas malignas e benignas de hipervascularização.

Em estudos similares, com utilização de agentes de contraste, colheu-se em média um maior número de fragmentos dirigidos (5 a 6)^{17, 8}, do que neste estudo (2), o que poderá estar na origem do número de pacientes com carcinoma não detectado por biópsia dirigida isolada.

Devemos ter ainda em análise, o método de infusão em bolus do agente de contraste, quando está descrito, em alguns estudos, que a infusão intravenosa lenta do agente de microbolhas, estende o tempo de visualização da microvasculatura. Aspecto a ter em conta, em futuros estudos, afim de permitir uma melhor análise do padrão de microvasculatura e a colheita de um maior número de fragmentos dirigidos.

Por último, de referir que, tendo sido todas as biópsias realizadas por um único investigador, a localização das biópsias randomizadas, realizadas após as biópsias directas, poderá ter sido influenciada, pelos achados ecográficos com os agentes de contraste. O que estará na origem do baixo número de pacientes com carcinoma, detectados exclusivamente por biópsia dirigida isolada.

No que respeita a custos monetários, a utilização de biópsias dirigidas, resulta numa diminuição no número de fragmentos colhidos e consequentemente numa redução dos custos da interpretação patológica. O que seria economicamente rentável, tendo em conta, que o custo do agente de contraste ecográfico é menor comparativamente ao que se iria poupar na análise patológica e em futuros procedimentos.

Conclusão

As biópsias dirigidas com utilização de agentes de contraste ecográfico, permite uma melhor visualização do padrão de microvasculatura prostática, permitindo uma taxa de detecção superior,

baseada num número inferior de fragmentos colhidos.

No entanto, um número considerável de carcinomas, não foi detectado com a utilização de biópsia dirigida isolada, pelo que não se pode recomendar a eliminação da biópsia randomizada.

Estudos adicionais são necessários para uma melhor caracterização do padrão vascular. Se tais estudos forem bem sucedidos, poderemos reduzir o número de biópsias prostáticas necessárias para detectar o carcinoma da próstata e limitar a morbilidade e os custos associados

Referências

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99-166.
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1075-1107.
3. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 329-335.
4. Terris MK. Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. *Urology* 1999; 54: 486.
5. Stroumbakis N, Cookson MS, Reuter VE, Fair WR. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. *Urology* 1997; 49: 113-118.
6. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona JW. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol* 2000; 164: 388-392.
7. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998; 160: 2115-2120.
8. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders db, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989; 170: 609-615.
9. Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, Nazarian LN, O'Kane P, Gomella LG. Prostate: high-frequency Doppler US imaging for cancer detection. *Radiology* 2002; 225: 71.
10. Roy C, Lang H, Saussine C, Jacqmin DL. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonograph of the prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure. *J Urol* 2003; 170: 69.
11. Kay PA, Robb RA, Bostwick DG. Prostate cancer microvessels: a novel method for three-dimensional reconstruction and analysis. *Prostate* 1998; 37: 270.
12. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993; 24: 220.
13. Weidner N, Carrol PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 401.
14. Bostwick DG, Wheeler TM, Blute M, Barret DM, MacLennan GT, Sebo TJ. Optimized microvessel density analysis improves prediction of cancer stage from prostate needle biopsies. *Urology* 1996; 48: 47.
15. Borre M, Offerson BV, Nestrom B, Overgaard J. Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. *Br J Cancer* 1998; 48: 47.
16. Mitterberger M, Colleselli D, Pelsner A, Contrst enhanced colour Doppler targeted prostate biopsy for prostate cancer detection: results of 2008 men. *Eur Urol Suppl* 2008; 7 (3): 75.
17. Linden RA, Trabulsi EJ, Forsberg F, Gittens PR, Gomella LG, Halpern EJ. Contrast enhanced ultrasound flash replenishment method for direct prostate biopsies. *J Urol* 2007; 178: 2354-2358.
18. Frausher F, Klausner A, Halpern EJ, Horninger W. Detection of prostate cancer with a microbubble ultrasound contrast agent. *Lancet* 2001; 357: 1849-1850.