

FINDINGS OF REPEATED TRANSRECTAL ULTRASOUND-GUIDED PROSTATE BIOPSY

GEOVANNE F. SOUZA, ADRIANO A. CALADO, UBIRAJARA BARROSO JR.,
LÍGIA B.P. CHERUBINI, CARLOS B.M. VERONA, M. ZERATI FILHO

Institute of Urology and Nephrology, São José do Rio Preto, SP, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer (PCa) is the most common cancer in men, with an estimated incidence of 180,000 cases expected to occur in the United States yearly. The majority of the cases are diagnosed by transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy. However, biopsy results are negative in the majority of men because of abnormal exam results. We here describe the yield of repeat biopsy examination.

Materials and Methods: Between October 1991 and March 1999, 656 patients underwent prostate needle biopsy for different indications. In all of them, the biopsies were performed under ultrasound guidance using the sextant technique. All biopsies were histopathologically diagnosed and classified as positive (PCa), no evidence of malignancy, and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). The rates of repeated biopsy for those patients with an initial nonpositive biopsy and the clinical/laboratory data were analyzed.

Results: A total of 38 patients (5.6%) underwent repeated prostate needle biopsy for various indications: persistently elevated PSA in 23 cases (60.5%), high-grade PIN in 13 cases (34.2%), and other indications in 2 cases (5.2%). Overall, 16 patients (42%) had cancer on repeated assessment and 22 maintain the former diagnosis (negative). Among the 13 patients with high-grade PIN in the initial biopsy, 9 (69.2%) had carcinoma on repeated biopsy.

Conclusion: The prevalence of false-negative transrectal ultrasound-guided biopsy is significant. Of our patients, 42% had carcinoma on repeated biopsy, with a significantly higher incidence in cases with PSA density > 0.15 and high grade PIN.

Key words: prostate; biopsy; prostatic neoplasms; transrectal ultrasound

Braz J Urol, 27: 37-41, 2001

INTRODUÇÃO

O carcinoma prostático (CaP) é o tumor mais freqüente em homens apresentando uma incidência estimada em 180.000 casos em 1999 nos EUA (1). O diagnóstico histológico, na maioria dos casos é feito através da biópsia prostática transretal com agulha guiada por ultra-som sendo a técnica em sextante a mais utilizada (2). As indicações para biópsia prostática encontram-se bem estabelecidas e baseiam-se em anormalidades no toque retal ou alteração na dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) (3,4). Com relativa freqüência, o paciente apresenta um resultado negativo apesar das alterações sugestivas de câncer prostático. Nestes casos, até o

presente momento, não existem critérios bem estabelecidos que definam em quem, quando e como deve ser realizada a rebiópsia. Achados como atipia, neoplasia intra-epitelial (PIN), persistência de PSA elevado e alterações no exame digital retal são relatados como indicações para repetição da biópsia (3).

O objetivo deste estudo é analisar os casos de rebiópsia realizados em nosso serviço, na tentativa de encontrar fatores preditivos para indicação deste procedimento.

MATERIAL E MÉTODOS

No período entre outubro de 1991 e março de 1999, 656 pacientes foram submetidos a biópsia

REPEATED TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY

Table 1 - Classification of patients according to prostatic volume, PSA, PSA density and high grade PIN.

Pacientes classificados de acordo com volume prostático, PSA, densidade do PSA e PIN de alto grau.

		1st Biopsy N (%)	Repeated Biopsy	
			With Cancer (%)	Without Cancer (%)
Volume (cm ³)	< 50	22 (61.1)	11 (30.5)	11 (30.5)
	> 50	14 (38.9)	8 (8.3)	11 (30.5)
PSA (ng/ml)	< 10	24 (66.7)	10 (27.8)	14 (38.9)
	> 10	12 (33.3)	6 (16.7)	6 (16.7)
Density	< 0.15	8 (23.5)	0 (0.0)	8 (23.5)
	> 0.15	26 (76.5)	14 (41.1)	12 (35.3)
High grade PIN		13 (34.2)	9 (69.9)	4 (30.8)

prostática em nossa instituição de acordo com as indicações vigentes: PSA acima de 4 ng/ml e/ou alterações no exame digital retal. Todos os pacientes foram submetidos a biópsia transretal, guiada por ultrasonografia, utilizando a técnica em sextante (5). Fragmentos da zona de transição não foram rotineiramente retirados.

Todas as biópsias e rebiópsias foram realizadas em nossa instituição pela mesma radiologista (LBPC), sendo o material obtido através de pistola de biópsia com agulhas 18G, analisados por um mesmo serviço de patologia, determinando-se como positivo (carcinoma prostático) ou negativo (hiperplasia benigna, atipia ou neoplasia intra-epitelial - PIN).

Foram realizadas rebiópsias em 38 pacientes, que apresentavam PSA persistentemente elevado (> 4 ng/ml), toque retal alterado, e anatomopatológico inconclusivo, e analisados os dados relativos ao quadro clínico, laboratorial (dosagem de PSA, densidade, velocidade e relação PSA livre/total) e achados da biópsia inicial. Os resultados foram es-

taticamente comparados através do teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

Dos 656 pacientes submetidos a biópsia prostática, 38 (5.6%) foram rebiópsiados em um intervalo médio de 14.4 meses. Quando analisamos os critérios de indicação para rebiópsia observamos que 23 pacientes (60.5%) apresentavam PSA persistentemente elevado, 13 (34.2%) apresentavam PIN de alto grau na biópsia inicial e 2 (5.2%) outros achados. Neste grupo a idade média foi de 68 anos, variando de 54 a 87. A dosagem de PSA total variou entre 4.3 e 45.8 ng/ml (médio = 12.1 ng/ml) e o volume prostático médio foi de 50.6 cm³ (20 a 98 cm³).

Dos 38 pacientes submetidos à rebiópsia, 16 (42%) apresentaram CaP e 22 mantiveram o diagnóstico de ausência de carcinoma, sendo que 3 apresentaram PIN de alto grau (II e III). A Tabela-1 mostra a estratificação dos pacientes de acordo com o

Table 2 - Classification of patients according to ultrasound findings.

Pacientes classificados de acordo com achados ultra-sonográficos.

		1st Biopsy N (%)	Repeated Biopsy	
			With Cancer (%)	Without Cancer (%)
Lesion	hypoechoic	16 (48.5)	5 (31.3)	11 (68.7)
	isoechoic	5 (15.2)	2 (40.0)	3 (60.0)
	hyperechoic	24 (72.7)	10 (41.7)	14 (58.3)

volume prostático, a dosagem do PSA, densidade do PSA e PIN de alto grau. Dentre os 13 pacientes que apresentaram PIN de alto grau na biópsia inicial, 9 (69.2%) mostravam resultado positivo na rebiópsia. A Tabela-2 mostra a divisão dos pacientes de acordo com os achados ultra-sonográficos. A relação PSA livre/total estava disponível em apenas 6 pacientes e demonstrou que entre aqueles que apresentavam relação menor que 15%, 60% tinham câncer, enquanto que nenhum dos que apresentavam relação superior a 15%, a biópsia foi positiva.

DISCUSSÃO

A biópsia prostática guiada por ultrasonografia, nos casos de alteração no toque retal e/ou dosagem do PSA sérico, é o método de eleição para confirmação do diagnóstico de carcinoma. Vários estudos demonstraram a superioridade deste método em relação a biópsia direta (2,6,7). Apesar destes dados, a taxa de resultados falso-negativos é alta, ocorrendo em torno de 25% dos casos (8). Neste contexto, a biópsia prostática inicialmente negativa tende a ser repetida em alguns casos, principalmente quando existe elevação persistente do PSA, alterações no exame digital retal ou achados sugestivos de neoplasia no exame inicial. Algumas medidas foram sugeridas na tentativa de determinar quais pacientes necessitam de rebiópsia, ou seja, quais pacientes mais provavelmente apresentam carcinoma prostático. Dentre estas medidas se destacam, velocidade do PSA, densidade do PSA, relação PSA livre/total. Achados como atipia e neoplasia intra-epitelial também parecem apresentar correlação com rebiópsia positiva (9).

Em nossa série, dentre os 38 pacientes submetidos à rebiópsia, 16 (42%) apresentaram carcinoma prostático. Apesar da ampla variação, estes dados são superiores aos apresentados na maioria dos estudos. Ellis et al. (9), em um estudo com 100 pacientes submetidos a rebiópsia prostática encontraram carcinoma em 20%, enquanto que Fleshner et al. (10), encontraram 30% de rebiópsias positivas em 130 pacientes estudados.

Quando estratificamos os pacientes de acordo com a dosagem de PSA, encontramos que o re-

sultado foi positivo em 41.7% dos pacientes com PSA abaixo de 10 ng/ml e em 50% dos portadores de PSA acima de 10 ng/ml, não havendo diferença estatisticamente significativa entre estes valores ($p = 0.635$). O volume prostático ($p = 0.086$) também não se apresentou como fator preditivo para rebiópsia positiva. Fleshner et al. (10), relataram em seu estudo que PSA acima de 20 ng/ml representa fator preditivo de rebiópsia positiva, enquanto que idade, densidade e velocidade do PSA, e achados de atipia ou PIN não apresentaram significância estatística. No presente estudo, 13 pacientes (36.1%) foram submetidos à rebiópsia por apresentarem PIN de alto grau, sendo o resultado da rebiópsia positivo em 69% ($p = 0.015$), e em relação a densidade do PSA, ela foi menor que 0.15 em 27.2% ($p = 0.007$) dos pacientes, dos quais, nenhum apresentou câncer à rebiópsia. Alguns autores tem relatado que o PIN de alto grau apresenta grande correlação com carcinoma prostático (11). A rebiópsia nestes pacientes deve ser realizada em sextante e não somente na área com PIN (12).

A velocidade do PSA não foi realizada em todos pacientes devido à falta de dados. Os nossos resultados demonstram que portadores de carcinoma na rebiópsia apresentam uma velocidade de PSA superior aos demais, no entanto estes resultados não foram estatisticamente significativos.

Letran et al. (14) demonstraram uma correlação positiva com câncer em um estudo com 51 pacientes submetidos à rebiópsia, quando o PSA total estava entre 2 e 5 ng/ml, e a relação PSA livre/total foi menor que 22%, os autores detectaram 15 canceres (29%). Apenas 6 pacientes em nosso estudo apresentavam este dado disponível, e podemos observar que quando a relação foi superior a 15% nenhum dos pacientes apresentou rebiópsia positiva, no entanto estes dados são insuficientes para qualquer conclusão significativa.

Vários trabalhos foram realizados procurando determinar os possíveis fatores preditivos para câncer na rebiópsia (idade, volume prostático, PSA, densidade e velocidade de PSA, fração livre/total de PSA e PIN de alto grau, maior número de fragmentos na primeira biópsia (9-11,15,18-20). Entre os relevantes achados, destacamos três artigos recentes. Fowler et al. (15), demonstraram que a fração de PSA livre/total é o mais forte preditivo de câncer na

rebiópsia. Naughton et al. (16) não encontraram diferenças significativas entre o uso de 6 ou 12 fragmentos, diferente de Eskew et al. (17), que encontrou uma taxa de detecção de câncer 35% maior quando se usou a biópsia pela técnica de 5 regiões, comparada com a de sextante.

CONCLUSÃO

A prevalência de biópsias prostáticas falso-negativas é alta, sendo o resultado da rebiópsia positivo em 42% dos pacientes estudados, com uma incidência significativamente maior de câncer naqueles pacientes com densidade de PSA > 0.15 e PIN de alto grau. Baseados nestes resultados devemos continuar a utilizar as indicações clássicas para a rebiópsia.

REFERÊNCIAS

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics 1999. *CA Cancer J Clin*, 49: 8-31, 1999.
2. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*, 142: 71-74, 1989.
3. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessela RL, Lange PH: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*, 147: 841-845, 1992.
4. Jacobson SJ, Datusic DK, Bergstralh EJ: Incidence of prostate cancer diagnosis in years before and after serum prostate-specific antigen testing. *JAMA*, 274: 1445-1449, 1995.
5. Norberg M, Egevad L, Holmberg L: The sextant protocol for ultrasound guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology*, 50: 562-566, 1997.
6. Brawer MK, Nagle RB: Transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy following negative digitally guided biopsy. *J Urol*, 141: 278, abstract 433, 1989.
7. Rifkin MD, Alexander AA, Pisarchick J, Matteucci T: Palpable masses in the prostate: superior accuracy of US-guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. *Radiology*, 179: 41-42, 1991.
8. O'Dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW: Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology*, 55: 553-559, 2000.
9. Ellis WJ, Brawer MK: Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol*, 153: 1496-1498, 1995.
10. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR: Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol*, 158: 505-509, 1997.
11. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle MD, Lange PH: Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*, 38: 103-107, 1991.
12. Kamol K, Troncoso P, Babaian RJ: Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*, 163: 819-823, 2000.
13. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC: Longitudinal evaluation of prostatic-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 267: 2215-2220, 1992.
14. Letran JL, Blase AB, Loberiza FR, Meyer GE, Ransom SD, Brawer MK: Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J Urol*, 160: 426-429, 1998.
15. Fowler Jr EJ, Bigler AS, Milles D, Yalkut DA: Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J Urol*, 163: 813-818, 2000.
16. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ: A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol*, 164: 388-392, 2000.
17. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol*, 157: 199-202, 1997.
18. Rietbergen JBW, Kruger AEB, Hoedemaeker RF, Bangna CH, Kirkels WJ, Schröder FH: Repeat screening for prostate cancer after 1-year

followup in 984 biopsied men: clinical and pathological features of detected cancer. *J Urol*, 160: 2121-2125, 1998.

19. Letran JL, Meyer GE, Loberiza FR, Brawer MK: The effect of prostate volume on the yield of needle biopsy. *J Urol*, 160: 1718-1721, 1998.
20. Durkan GC, Greene DR: Elevated serum prostate specific antigen levels in conjunction with

na initial prostatic biopsy negative for carcinoma: who should undergo a repeat biopsy? *BJU international*, 83: 34-38, 1999.

Received: August 21, 2000

Accepted after revision: February 2, 2001

Correspondence address:

Dr. Geovanne Furtado Souza
Rua Voluntários de São Paulo, 3826
São José do Rio Preto, SP, 15015-200, Brazil