

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

M. P. Laguna, N. Wondergem, M.H. Wink, H. Wijkstra y J. de la Rosette.

Department of Urology. AMC, University of Amsterdam. Amsterdam. The Netherlands.

Resumen.- OBJETIVO: La biopsia guiada por ecografía posee un papel primordial en el diagnóstico del cáncer de próstata. Diversos protocolos de biopsia prostática guiada mediante ultrasonidos se han diseñado en un intento de mejorar el diagnóstico del cáncer de próstata. La incorporación de los contrastes vasculares permite identificar aquellas zonas hipervasculares compatibles con cáncer, mientras que los nuevos modos de ecografía permiten incrementar y diferenciar la señal producida por el contraste, separándola de la señal reflejada por el tejido normal.

MÉTODO: Revisión no estructurada de la literatura sobre la utilidad de los diversos modos y tipos de ecografía en dirigir la biopsia prostática.

RESULTADOS: Básicamente existen cuatro tipos de técnicas ecográficas para dirigir la biopsia prostática: la punción ecodirigida a nódulo hipoecoico, la punción según protocolos de biopsia sistemática, la punción dirigida mediante técnicas Doppler y la punción dirigida mediante Doppler-Contraste. A pesar de que la literatura es amplia, solamente un relativo bajo número de series posee una metodología correcta mediante el uso de estándares de referencia. Las características diagnósticas de cada uno de los mencionados tipos de biopsia varían ampliamente. Sensibilidad y especificidad de la biopsia dirigida al nódulo hipoecoico dependen del tipo de población analizada. El método posee un bajo valor predictivo positivo. Los protocolos de biopsia sistemática aumentan la sensibilidad de la biopsia prostática pero la especificidad es baja. Las técnicas Doppler dirigidas ofrecen solo ganancia marginal con respecto a los protocolos de biopsia sistemática. La biopsia dirigida mediante Doppler-Contraste aumenta discretamente o mantiene la sensibilidad con respecto a los otros tipos y mejora significativamente la rentabilidad de la biopsia. Nuevos modos de ecografía ofrecen resultados prometedores pero la literatura al respecto es escasa.

CONCLUSIONES: La biopsia prostática guiada por ecografía tiene una sensibilidad aceptable en el diagnóstico del cáncer de próstata pero la especificidad es baja. Solamente la técnica Doppler-Contraste mejora significativamente la rentabilidad de la biopsia aunque mantiene la misma sensibilidad. Nuevos modos de ecografía específica para contraste son en la actualidad objeto de investigación.

Correspondencia

M.P. Laguna Pes
Department of Urology
P.O. Box 22700
1100 DE Amsterdam. (The Netherlands)
m.p.lagunapes@amc.uva.nl

Palabras clave: Diagnóstico. Cáncer de próstata. Ecografía.

Summary.- OBJECTIVES: *Ultrasound guided biopsies are the mainstay in the diagnosis of prostate cancer. With the aim of improving diagnostic performances different protocols of prostate biopsy have been designed. The addition of vascular contrasts to the ultrasound allows for identification of hypervascular regions more likely to be cancer. The new ultrasound modalities enhance contrast signal and specifically differentiate its signal from the tissue reflections.*

METHOD: *A non structured review of the literature was conducted on the utility of the different ultrasound modalities and types in targeting the biopsies of the prostate.*

RESULTS: *There are four types of ultrasound guided biopsies of the prostate: ultrasound guided biopsy of hypoechoic nodes, systematic biopsy protocols, Doppler guided biopsy and Contrast Enhanced Doppler guided biopsy. In spite of the broad literature only few series possess a methodologically correct design related to the use of reference standards. The diagnostic performance of each one of the different types of biopsy varies widely. Sensitivity and specificity of ultrasound guided biopsy of hypoechoic nodes depends on the type of population included in the study but in general its positive predictive value is low. The protocols of systematic biopsy increase the sensitivity of the prostate biopsy but still specificity is low. The Doppler techniques offer a marginal benefit. Contrast Enhanced Doppler guided biopsies series have reported only a slightly increase in sensitivity and a significant improvement of the odds risk for diagnostic of prostate cancer. New arising ultrasound modalities present with promising preliminary results.*

CONCLUSIONS: *Ultrasound guided biopsy have an acceptable sensitivity in the diagnosis of prostate cancer, however specificity is overall low. Among the different ultrasound techniques only Contrast Enhanced Ultrasound improves significantly the diagnostic risk of the biopsy although the sensitivity remains quite stable. New specific contrast ultrasound techniques are currently under investigation.*

Keywords: *Diagnostic. Prostatic cancer. Ultrasound.*

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el antígeno prostático específico (PSA), el tacto rectal (TR) o la ecografía transrectal (ET) sugieren la existencia de cáncer de próstata (CP), el diagnóstico se confirma exclusivamente cuando la biopsia de próstata es positiva.

El tacto rectal no detecta entre el 44 y el 59% de los cánceres (1) y solamente aquellos accesibles

a la exploración. El PSA posee una alta sensibilidad pero la especificidad es baja, especialmente en el rango intermedio, entre 4 y 20 ng/ml (2,3).

La sensibilidad de la ecografía transrectal (escala de grises) en la detección del cáncer oscila entre el 44% y el 90% y la especificidad entre el 30% y el 74% (4,5).

El papel primordial de la ecografía es el dirigir la toma biopsica, ya sea de manera randomizada con muestreo de las zonas prostáticas en las que el cáncer se localiza con mayor incidencia, o hacia aquellas zonas específicas altamente sugestivas de cáncer. La ecografía en sus diversos modos y técnicas pretende pues obtener la máxima rentabilidad de la toma biopsica.

Es difícil identificar visualmente el CP. El patrón ecográfico del CP puede ser hipo, iso o hiperecoico. Las primeras descripciones ultrasonográficas del cáncer de próstata apuntaron a una mayor prevalencia de patrón hipoecoico. Si bien esto es cierto para aquellos cánceres de gran volumen y a mayor suma de Gleason, el momento de detección del CP ha variado completamente con la introducción del PSA y la apariencia ecográfica en la escala de grises convencional es insuficiente en dirigir tomas biopsicas con sensibilidad y especificidad adecuadas. De hecho, la biopsia sextante guiada por ecografía transrectal en escala de grises posee una tasa significativa de falsos negativos y en general baja especificidad (6,7). Un número considerable de cánceres clínicamente significativos escapan al diagnóstico en una primera biopsia sextante (8-10) como lo prueba la tasa de detección de CP en segunda biopsia (11-13).

Diversas estrategias o protocolos se han diseñado con el objetivo de incrementar la rentabilidad de la biopsia guiada transrectalmente. La especificidad de la biopsia prostática parece mejorar aumentando el número de biopsias por sesión hasta incluso lo que da en llamarse "biopsias de saturación" que incluyen hasta 45 muestras, y modificando las zonas a biopsiar desplazando las tomas más lateralmente o biopsiando la zona anterior de la próstata (zona de transición) (1,14,15). Sin embargo, no todos los autores reportan resultados uniformes con estos protocolos (16).

Una imagen más precisa que la actual es necesaria para aumentar la especificidad de la toma biopsica siendo el último objetivo el sustituir la biopsia sistemática por una biopsia dirigida a las zonas problema (o biopsia diana) donde la sospecha de cáncer es alta.

Visualización del cáncer de próstata

Los mecanismos para visualizar el cáncer se basan en los cambios en el metabolismo celular y en el aumento de perfusión sanguínea que coexisten en el CP. Los contrastes vasculares incrementan la señal de flujo sanguíneo a nivel de las zonas sospechosas y las nuevas técnicas ecográficas reflejan la señal de manera mucho más evidente que el modo convencional (modo B).

Cambios en la perfusión en el cáncer de próstata

Varios estudios han demostrado la existencia de cambios metabólicos y de la perfusión en el desarrollo del cáncer de próstata (17). El desarrollo del cáncer se asocia a la consunción de altos niveles de glucosa (18, 19). La consunción se asocia con agresividad y pronóstico (17,20) y es netamente mayor en el tejido tumoral cuando se compara con el tejido prostático normal. También durante el desarrollo del cáncer de próstata aparecen regiones hipóxicas, siendo los niveles de hipoxia mayores a medida que aumenta el estadio clínico (21-23). Conforme aumenta el tamaño del tumor aumentan el nivel de hipoxia y la necesidad continua de nutrientes y oxígeno. Esto se consigue mediante la aparición de nuevos vasos sanguíneos o proceso de neo-angiogénesis o mediante la expansión de los vasos preexistentes por un proceso de vasodilatación. Estudios demuestran que la angiogénesis resulta en un aumento de la densidad en la micro vasculatura, si bien la relación precisa entre la densidad micro vascular y el estadio tumoral es todavía objeto de investigación (24-27). Tumores mayores de 1 mm² reclutan nuevos vasos para crecer (28), pero en general en la mayoría de los casos los nuevos vasos son menores de 30 µm y no detectables mediante las técnicas convencionales de ecografía incluyendo los modos Doppler. Cualquier técnica que ponga de manifiesto estos nuevos pequeños vasos posee al menos en teoría potencial diagnóstico.

Los agentes de contraste vasculares

El uso de agentes de contraste vascular permite mejorar las imágenes de las técnicas de perfusión. La primera descripción de los efectos del contraste vascular bajo ultrasonidos data de 1968 (29) y su uso se popularizó para el estudio de la perfusión del miocardio. Los contrastes permiten detectar el flujo lento y en los pequeños vasos (30, 31) lo que constituye el principio Doppler. Aproximadamente 20 segundos tras la inyección intravenosa del contraste el número de reflectores ultrasónicos aumenta en el sistema vascular prostático. El cambio en la señal Doppler aumenta y las mediciones Doppler (color y power) son más sensibles.

La última generación de contrastes vasculares detectables ultrasonográficamente consiste en micro burbujas de gas encapsuladas con un diámetro menor de 10 µm. Se inyectan intravenosamente y permanecen estables en la circulación sanguínea durante varios minutos. El uso de gases diferentes que el aire mejora la estabilidad y aumenta el tiempo de permanencia en el sistema sanguíneo y consecuentemente el tiempo durante el que pueden detectarse. Su pequeño tamaño permite el paso a través del lecho capilar. La cápsula estabiliza la burbuja gaseosa que resiste así el pasaje pulmonar sin ser excretada y le proporciona un tiempo de vida media de varios minutos. Las micro burbujas poseen propiedades acústicas que al interactuar con la circulación sanguínea producen un intenso reflejo de la onda ecográfica. Sometida a la excitación ultrasónica la micro burbuja se comprime y expande en función de la oscilación de la presión ultrasónica. La respuesta de la micro burbuja al ultrasonido depende de la energía aplicada. Bajo el influjo de baja energía, las burbujas oscilan linealmente y las fases de compresión y expansión son simétricas. Bajo estas condiciones las burbujas actúan como mera reflexión adicional aumentando la intensidad de la señal ultrasónica.

Bajo niveles intermedios de energía las fases de compresión y expansión no son simétricas, las burbujas ya no oscilan linealmente y es posible separar la reflexión del tejido de la de las burbujas. Sometidas a altas energías las burbujas se rompen resultando en una señal momentánea de muy alta intensidad (Flash-eco) y muy rica en armonía (32).

Esta diversidad de propiedades dependiente de los niveles de energía utilizados constituyen la base de su uso en las técnicas de contraste.

En la actualidad la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de contrastes vasculares en cardiología. Los micro contrastes disponibles en Europa son tres: Levovist (Schering, Berlin, Alemania), Optison (Amersham, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK) y Sonovue (Bracco, Viena, Austria) (33).

Nuevas técnicas de ecografía

Varias son las técnicas empleadas para visualizar los efectos acústicos de las micro burbujas.

Ultrasonidos en modo B regular se emplean en Doppler Color y "Power" para visualizar el reflejo del flujo sanguíneo.

Las técnicas Doppler se basan en la detección de los cambios en frecuencia entre la imagen refle-

jada y la transmitida (cambios Doppler). El cambio Doppler se correlaciona con la velocidad y la dirección de movimiento del reflector, en este caso el flujo sanguíneo.

En el Doppler Color, los cambios de frecuencia poseen un código de color que proporciona información sobre la dirección y la velocidad del movimiento de las partículas sanguíneas. En el Doppler "Power" es la intensidad de la señal la que se codifica en color proporcionando información no sólo sobre la presencia sino también sobre la intensidad del flujo sanguíneo.

Los estudios sobre el valor del Doppler color poseen sólo valor marginal sobre la biopsia sistemática ecodirigida debido al hecho de que en la mayoría de los casos el flujo sanguíneo es bajo en la próstata y los vasos son de muy pequeño tamaño.

La manera en que las micro burbujas responden en un campo ultrasónico depende del poder acústico y de la frecuencia del ultrasonidos representadas por el Índice Mecánico (IM) del equipo de ultrasonidos (34). Cuando se emplean IM bajos (< 0.05), las micro burbujas oscilan de manera lineal. A mayores presiones acústicas se producen oscilaciones no lineales y se detectan reflexiones armónicas y sub armónicas (35).

Cuando el IM excede 1.0 la presión de la onda ultrasónica destruye las micro burbujas liberándose los gases contenidos en la burbuja y detectándose un notable aumento de las reflexiones "scattering" (34-36).

Técnicas convencionales para guiar la biopsia

Básicamente existen cuatro técnicas ecográficas para guiar la toma biopsica de las que disponemos de datos en la literatura:

- 1.- Identificación de regiones hipoecoicas
- 2.- Protocolos de biopsia sistemática
- 3.- Las técnicas Doppler
- 4.- Las técnicas de Doppler-Contraste

En ultima instancia, la principal cuestión es si las biopsias guiadas por las técnicas Doppler (con o sin contraste) poseen mejores características diagnósticas que la biopsia sistemática.

Para contestar a esta pregunta debemos forzosamente dirigir al lector al artículo de Heijmink y cols. (37). En reciente análisis, estos autores comparan los parámetros diagnósticos de cada una de las anteriores técnicas para guiar la biopsia usando como valor de referencia la biopsia sistemática. Sensibilidad, especificidad, fiabilidad y valores predictivos positivo y negativo de cada una de ellas se especifican en la Tabla I.

1.-Toma biopsica guiada por lesión hipoecoica

La imagen en escala de grises ha evolucionado considerablemente y permite en la actualidad una excelente delineación anatómica de la próstata y de sus relaciones con los tejidos vecinos así como diferenciar la parte central de la glándula (zonas central y de transición) de la zona periférica.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE LAS DIVERSAS TÉCNICAS PARA GUIAR LA BIOPSIA PROSTÁTICA. BD: BIOPSIA DIANA, BS: BIOPSIA SISTEMÁTICA, PR: PROSTATECTOMÍA RADICAL. DATOS OBTENIDOS DEL TRABAJO DE HEIJMINK Y COLS. (37).

	Estudios	Referencia	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Lesión hipoecoica diana	10	BD+ BS	35 -96%	23 – 82%	18 -84%	54 -92%
Biopsia sistemática	2	PR	39 – 52%	81-82 %	83-84%	36- 48%
Doppler Color (BD)	8	BD +BS	43-87%	38 – 93%	29 – 84%	63-93%
Doppler Power(BD)	6	BD +o BS	17 – 92%	51-84%	14 – 81%	57 – 90%
Doppler contraste (BD)	8	BD+ o BS	40-94%	40 -88%	25 – 92%	55 -93%

La apariencia hipoecoica del cáncer de próstata se debe al aumento de la densidad micro vascular (38). Sin embargo las posibilidades de que un nódulo hipoecoico sea cáncer oscilan entre el 17 y el 57% y ese porcentaje es tan bajo como 9% en la era del PSA (39,40).

Los 10 estudios analizados por Heijmink y cols. pueden agruparse en dos grupos: el grupo de alta especificidad (y baja sensibilidad) y el grupo de alta sensibilidad (y baja especificidad) (37). Las características basales de ambos grupos son similares pero mientras el grupo de alta especificidad consiste básicamente en estudios Norteamericanos, tres de los cinco estudios en el grupo de alta sensibilidad se realizaron en Europa. Entre las posibles explicaciones que justifican estas diferencias se encuentra el componente racial y la mayor presencia de población proveniente de programas de screening en los estudios americanos.

El método posee una baja variabilidad inter observador y es relativamente independiente del operador y de la fuente de ultrasonidos.

El método posee un bajo valor predictivo positivo (alto valor de falsos positivos) lo que se explica parcialmente por el hecho de que otros procesos prostáticos pueden presentarse como nódulos hipoecoicos (41). El mayor inconveniente del método es la ausencia de detección de aquellos cánceres iso o hiperecoicos (37).

2.- Protocolos de biopsia sistemática

La biopsia sextante descrita por Hodges en 1989 es todavía la referencia habitual con fines diagnósticos en el cáncer de próstata (6). En este protocolo, apex, zona media y base de la próstata se biopsian una vez por lóbulo. La especificidad de la biopsia sextante oscila entre 50 y 85% (7) y se estima que falla en detectar entre el 15% y el 34% de los cánceres clínicamente significativos (8-10). La tasa de detección de CP tras una primera biopsia sextante negativa oscila entre el 10% y el 23% (11-13).

El aumento del número de tomas biópsicas, de la zona de transición o mayor muestreo de las diferentes zonas prostáticas, parece incrementar la tasa de detección de los cánceres clínicamente significativos (42-44) por lo que existe una tendencia a cifrar el número de biopsias en 10-12 por sesión. Del mismo modo mayor especificidad parece obtenerse cuando las tomas biópsicas se desplazan lateralmente (1). Es notable sin embargo que los datos difieren en la literatura y no existe todavía consenso

en cuanto al número de tomas biópsicas a realizar por sesión. Un reciente meta-análisis demuestra que cualquier medida de implementación de la biopsia sextante ya sea el aumento del número de muestras, lateralización de la toma de muestras e inclusión de la zona de transición en la biopsia o combinaciones de las tres estrategias aumenta la ratio de detección del cáncer de próstata con riesgos de detección entre 1.0 y 1.48 dependiendo del protocolo. Notable la reseña sobre la pobre calidad de la mayoría de los estudios en general (45).

A pesar de que el número de artículos describiendo diferentes protocolos de biopsia sistemática es amplio, sorprendentemente solo dos artículos cumplieron los criterios de inclusión en el análisis de Heijmink (37). Ambos estudios usan la prostatectomía radical como estándar de referencia y los resultados de la biopsia se analizan "muestra a muestra" (46,47). La sensibilidad es baja (39% -52%) y la especificidad relativamente alta (81% -82%), lo que resulta en bajo VPN y alto VPP (37).

El análisis del valor diagnóstico de los protocolos de biopsia sistemática está limitado por el escaso número de estudios (37). La razón por la que solamente dos artículos se incluyeron en análisis fue la ausencia de valor de referencia (o bien se adjudica de manera subjetiva un índice de sospecha a todos y cada uno de los sitios de la toma biópsica o bien se emplean los especímenes de PR como referencia), o la imposibilidad de calcular las características diagnósticas determinadas como objetivos primarios en la revisión (48-53). En el primer caso la referencia es subjetiva y en el segundo el número de pacientes verdaderos negativos no se puede determinar ya que aquellos pacientes en los que la biopsia es negativa no reciben cirugía radical.

Sólo un estudio examina la fiabilidad diagnóstica de la biopsia sextante en pacientes sujetos a cistoprostatectomía radical por cáncer de vejiga (54). La sensibilidad fue del 60% y la especificidad del 100%. Sin embargo, la población es diferente de aquella tributaria de biopsias prostáticas por sospecha de CP.

3.-Biopsia guiada por Ecografía Doppler

Como ya se ha comentado, el cáncer de próstata se caracteriza por un aumento de la vascularización comparado con el tejido normal. Así mismo parecería que el incremento de la vascularización se asocia a sumas de Gleason más altas.

Las imágenes Doppler miden la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo.

Doppler "Power" es capaz de visualizar vasos de mas pequeño tamaño y menor velocidad de flujo que Doppler Color ya que usa como elemento de detección la amplitud de la señal en vez de la dirección y la velocidad.

Los criterios Doppler usados para localizar el tumor varían en los diferentes trabajos, lo que comporta considerable diversidad de las llamadas áreas sospechosas. Los criterios usados mas comúnmente son: la presencia de hiper vascularización, un grado alto de flujo, la asimetría entre los lóbulos y los cambios en el efecto masa o falta de perfusión alrededor de la lesión debido a la compresión vascular ocasionada por la masa tumoral (48,49).

Rifkin define tres patrones de flujo característicos del cáncer de próstata: aumento del flujo en el interior de una lesión, aumento del flujo alrededor de una lesión y flujo asimétrico en comparación con el tejido adyacente o áreas contra laterales (55).

Los estudios Doppler emplean como referencia las biopsias dirigidas según hallazgos y la biopsia sistemática. Un total de 8 estudios Doppler Color y 6 Doppler "Power" se incluyeron en el mencionado meta-análisis (37).

En general la sensibilidad varia ampliamente para ambos tipos de Doppler con tendencia a rangos mas estrechos para Doppler Color. La especificidad es similar a para ambos tipos de Doppler (37), (Tabla I).

Las técnicas Doppler son operador dependiente y una mayor variabilidad inter observador se ha descrito que para las anteriores. La calidad de la imagen depende del equipo ultrasonográfico utilizado y de la frecuencia y características de la sonda.

Existe pues una curva de aprendizaje a menudo no reflejada en las publicaciones (56).

Otras razones que justifican la dispersión de resultados pueden ser la alta incidencia de artefactos: movimientos viscerales o de la sonda pueden alterar la imagen del flujo, el uso de una sonda de alta frecuencia en un campo cercano disminuye la recepción de la zona ventral de la próstata, el flujo puede ser demasiado lento para detectarse, la posición del paciente altera la señal y un aumento de la vascularización se ha demostrado en el lado en que el paciente se asienta (57).

La comparación de los diferentes estudios Doppler es difícil, mayoritariamente debido a la heterogeneidad de la muestra poblacional. En general, los estudios mas recientes de Doppler "Power" (2003

y 2004) alcanzan sensibilidad y especificidad altas que pudieran ser el reflejo de avances técnicos y mayor estandarización de los criterios de interpretación (37).

4.-Biopsia dirigida con Ecografía Doppler-Contraste

La diferencia en impedancia acústica entre el agente de contraste y el tejido adyacente resulta en interfases de reflexión. Como ya se ha comentado en el apartado de contrastes, las micro burbujas permanecen en el torrente vascular lo que las convierte en sustancias idóneas para visualizar la vascularización en tiempo real (Figura 1).

Mientras que la primera generación de contrastes se manufacturaron para uso con sondas ultrasónicas de alto índice mecánico (MI) que resultaba en la destrucción del contraste, la segunda generación de contrastes interactúa con sondas de bajo MI que provocan la excitación de las micro burbujas al mismo tiempo que las preservan "eternizando" la imagen. Al igual que en el Doppler, el nivel de flujo vascular y la cantidad de neovascularización determinan la precisión de la técnica (33).

La técnica es relativamente reciente por lo que pocos estudios incluyen un número considerable de pacientes (58,59). En general los estudios son más consistentes y los márgenes diagnósticos del Doppler-Contraste mas estrechos que los de Doppler sin contraste, lo que reflejaría una menor dependencia del operador. La recepción de la señal debe ajustarse de acuerdo al tipo de contraste usado (37).

La referencia en este grupo de trabajos es la biopsia dirigida mediante Doppler-Contraste y la biopsia sistemática al uso en el grupo correspondiente. Entre los ocho estudios incluidos en el meta-análisis (37), dos presentan excelentes resultados (60,61), mientras que los otros son mas modestos (31,39,58,59, 62,63). En general, la sensibilidad aumenta con respecto a la biopsia sistemática mientras que la especificidad se mantiene igual. Frauscher en un trabajo que incluye 230 pacientes, reporta sensibilidad similar a la de la biopsia sistemática pero a expensas de la mitad de las muestras lo que representaría un mejora considerable de la eficiencia y de la rentabilidad (58).

Esos resultados se confirman en el último trabajo conjunto de los grupos de Innsbruck y Filadelfia (59) en el que se incluyen 380 voluntarios en programa de screening con PSA entre 4 - 10 ng/ml . Tras inyección de contraste (SonoVue)®, se tomaron 5 muestras dirigidas mediante Doppler Color exclusivamente de la zona periférica. A continuación, un

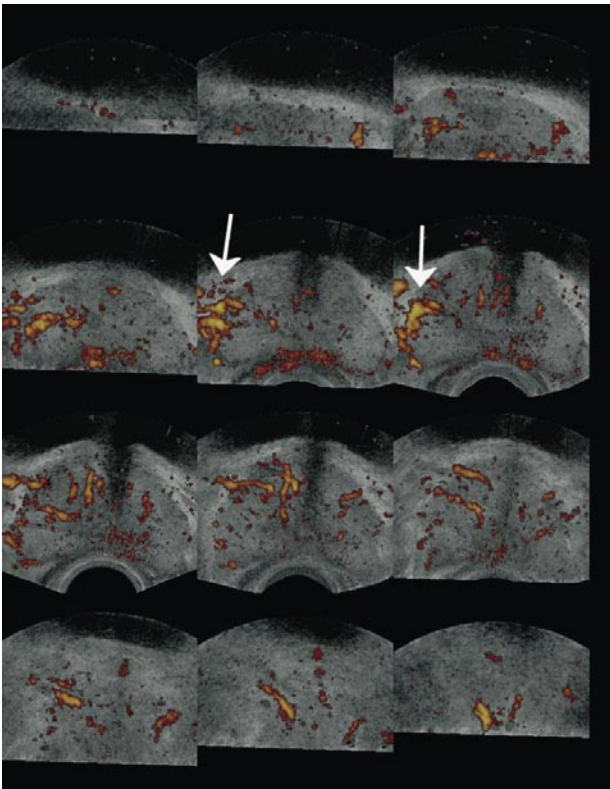


FIGURA 1. Doppler "Power"- Contraste. La imagen Doppler se incrementa tras inyección de contraste mejorando la visualización de los vasos de mayor tamaño. La flechas indican la localización del cáncer.

investigador "ciego" a los resultados del Doppler realizó una segunda serie de 10 biopsias sistemáticas guiadas mediante ecografía transrectal estándar.

La biopsia dirigida por Doppler-Contraste presentó una tasa de detección de cáncer del 27.4% y la biopsia estándar detectó un 27.6%. La combinación de ambos métodos resultó en una tasa de detección del 37.6%. La sensibilidad fue pues similar para ambos métodos (73 % y 72% para biopsia estándar y Doppler-Contraste respectivamente), sin embargo el numero de muestras necesarias para igual tasa de detección fue de la mitad para la técnica guiada por Doppler contraste. Consecuentemente la tasa de detección por muestra es significativamente mejor para Doppler contraste (32.6%) que para la biopsia sistemática (18%).

En términos de riesgo la biopsia guiada por Doppler-Contraste presentó mayor probabilidad de detección (3.1 veces mayor que la biopsia sistemática), pero no detectó el 10% de los cánceres ya sea por la ausencia de biopsias de la zona de transición o por dependencias técnicas.

Nuevos modos de ecografía

Las técnicas Doppler-Contraste utilizan las propiedades lineares de los contrastes. La ecografía convencional y el Doppler destruyen la mayoría de las micro burbujas antes de que estas alcancen la

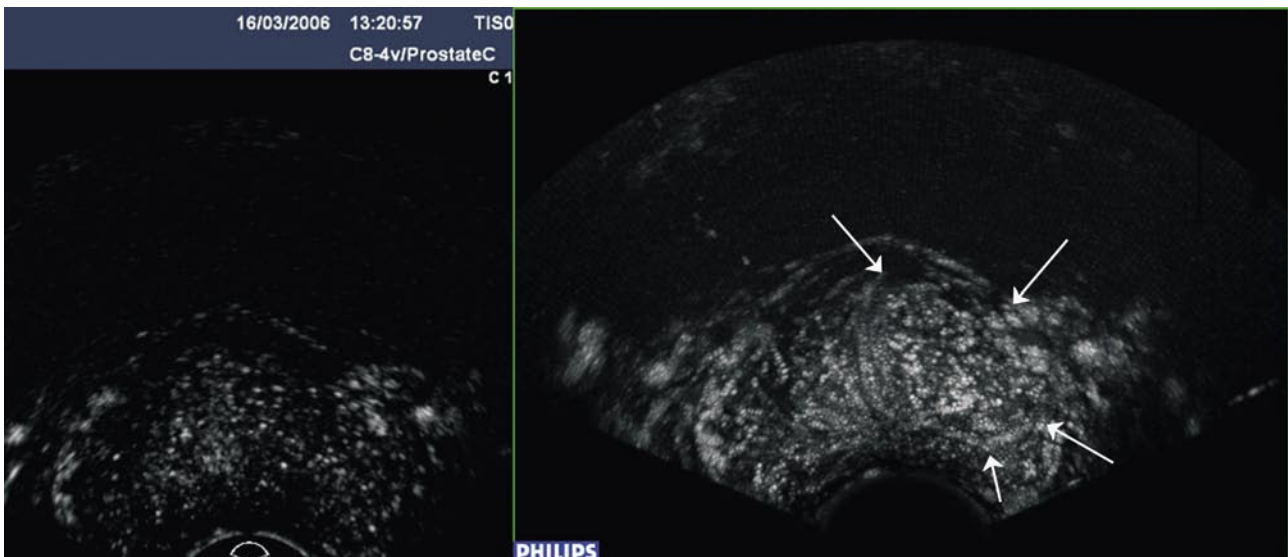


FIGURA 2A. Ultrasonografía con contraste mediante técnicas específicas (izqda.) y mediante imagen microvascular (dcha.) donde se aprecia un área inhomogénea en el lóbulo izquierdo de la próstata con irregularidad de la cápsula.

micro vasculatura. La introducción de nuevas técnicas ecográficas que exploran las posibilidades no lineares de los agentes de contraste y la ecografía por compresión o elastografía ecográfica representan posibilidades prometedoras pero precisan de ulterior confirmación en estudios de correcto diseño.

Ecografía armónica con contraste

Para entender los beneficios de la imagen armónica es útil el considerar como difiere de la imagen de ultrasonido convencional. En la imagen convencional el sistema de ultrasonidos transmite y recibe un pulso de sonido con frecuencia específica. La diferencia entre la señal transmitida y la recibida es que la recibida es menos intensa debido a la pérdida de intensidad a su paso por el tejido.

En la imagen armónica la señal transmitida desde el tejido incluye no sólo la frecuencia fundamental sino además otras frecuencias, entre ellas la armónica que es dos veces más intensa que la frecuencia fundamental. Una vez recibidas ambas señales el sistema separa los dos componentes y procesa la imagen armónica solamente. Es importante entender que la señal armónica no se genera en el sistema de ultrasonido sino que se genera en el tejido como resultante de la interacción entre los diferentes componentes del tejido o con los agentes de contraste.

El uso de las imágenes armónicas o de los pulsos invertidos aumenta la detección de la señal producida por las micro burbujas y consecuentemente mejora la imagen de la perfusión tisular (32,33).

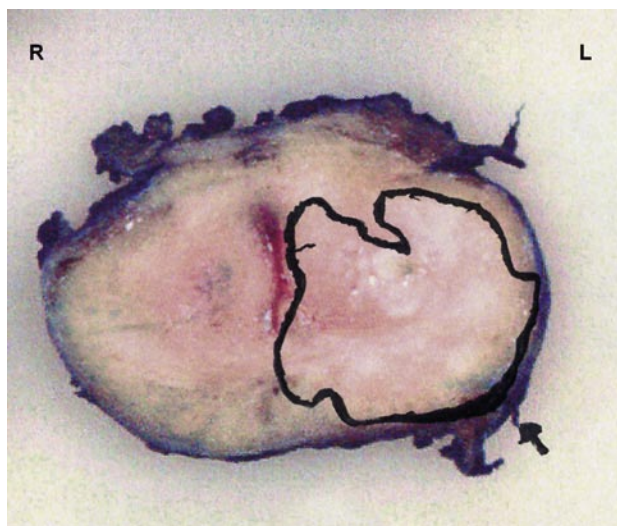


FIGURA 2B. Sección del espécimen de prostatectomía radical correspondiente al mismo paciente. El tumor se delimita en negro (T3, Gleason 7).

Para generar imágenes armónicas tras inyección de contraste se usa un pulso convencional ultrasónico. Cuando el pulso colisiona con la burbuja de contraste se generan dos tipos de respuesta: el eco proveniente de la burbuja "per se" (eco convencional) y el eco generado por la vibración de la burbuja (eco armónico). Ambos retornan al transductor y pueden ser procesados separadamente, con la ventaja de que el eco armónico es dos veces más frecuente que el convencional aumentando por lo tanto la resolución de la imagen. Adicionalmente estos ecos se detectan únicamente en las áreas en que la energía acústica es suficientemente alta para generar ondas armónicas donde existe una mayor concentración de contraste o hipotéticas áreas de cáncer.

El uso de índices mecánicos altos $MI > 0.1$ produce no solo vibración sino destrucción de las micro burbujas que resulta en ecos de alta intensidad muy ricos en armonía, lo que permite separar los ecos generados por el tejido y por las micro burbujas debido al aumento de la ratio contraste/tejido (Figura 2A y 2B).

Hasta el presente la experiencia con ecografía armónica con contraste es limitada. Especial mención merece el reciente trabajo conjunto de las universidades de Filadelfia e Innsbruck (64). El estudio incluye 301 varones con sospecha de CP (PSA elevado o TR sospechoso). El protocolo incluye la toma de 1 a 4 biopsias ecodirigidas mediante imagen armónica en escala de grises tras inyección de contraste. En la misma sesión y bajo Doppler control todos los sujetos fueron sujetos a biopsia sextante modificada según hallazgos del Doppler. La interpretación de las imágenes en los diferentes modos de ecografía se realizó mediante escalas basadas en patrones morfológicos, de simetría y de flujo.

El 35% de los pacientes fueron diagnosticados de cáncer. El análisis "por número de biopsias" demostró cáncer en el 15.5% de las biopsias ecodirigidas por imagen armónica y en el 10.4% de las biopsias sextante. En los sujetos con cáncer, la OR de las biopsias ecodirigidas fue de 2 con significancia estadística.

Sin embargo, el análisis "por paciente" no demostró ventajas significativas de la biopsia ecodirigida a las zonas diana sobre la biopsia sextante. Tampoco se encontró relación alguna entre el tipo de biopsia practicado y la suma de Gleason.

La caracterización tisular en benigno o maligno mejoró sensiblemente tras la inyección de contraste e imagen armónica, sin embargo las áreas bajo la curva ROC fueron bajas lo que sugiere que

la técnica "per se" es insuficiente y no reemplaza a la biopsia sistemática.

En suma, el estudio demuestra que la imagen armónica con contraste mejora la detección de CP en comparación con la biopsia sextante a expensas de un menor número de biopsias. Para interpretación de las imágenes se precisa de personal entrenado.

Si bien el estudio posee limitaciones que interesan a la interpretación ínter observador y a la ausencia de un valor de referencia en la incidencia de cáncer representado por la pieza de prostatectomía radical, el hecho de que la biopsia sextante se modifica según los hallazgos del Doppler pudiera indicar la posible existencia de un solapamiento de los resultados lo que significaría que la OR de la imagen armónica pudiera incluso ser mayor de 2 si comparada con la biopsia sextante estándar.

Ecografía Elástica (Elastografía)

Esta nueva técnica de imagen examina las propiedades vibro elásticas del tejido midiendo la resistencia al estiramiento del tejido normal y del cáncer.

Pocos estudios se han publicado hasta el presente. El tejido canceroso es más duro y menos deformable que el tejido prostático benigno. La señal ultrasónica reflejada es relativamente estable a la presión y el patrón ecográfico solamente cambia en un 2% cuando el tejido se somete a compresión y decompresión manual (65). La correlación interna se mantiene en las diversas regiones de interés. Sin embargo, las diferencias en compresibilidad del tejido comportan diferencias en tiempo y espacio entre las diferentes áreas examinadas. Las diferencias en tiempo o entre dos imágenes registradas bajo diferente presión pueden calcularse para cada píxel de la imagen. Estas diferencias son siempre relativas ya que la compresibilidad de una determinada región depende de las características del tejido circundante y de la fuerza de compresión aplicada.

Para visualizar la compresibilidad, los diferentes valores se marcan con color mientras que las imágenes se obtienen en tiempo real. El tejido más duro en negro, el tejido de mediana dureza en rojo, el tejido medio-blando en amarillo y el blando en azul.

Inicialmente el análisis de las imágenes elastográficas consumía largo tiempo. Los nuevos hardwares han solucionado el problema (66) facilitando el proceso. Datos no publicados sugieren que existe una buena correlación con la pieza de prostatec-

tomía radical y que los hallazgos elastográficos se correlacionaron con los hallazgos histológicos en el 78.3% de los casos (65).

En un reciente trabajo se estudiaron 404 varones con tacto rectal sospechoso o PSA elevado. Todos los pacientes fueron examinados mediante ultrasonidos convencionales en modo B y mediante elastografía en tiempo real. Una suave compresión se ejerció manualmente con la sonda transrectal para la práctica de la elastografía. Las dos imágenes se proyectaron simultáneamente en pantalla. La biopsia sextante se realizó según protocolo original (6). Para cada muestra se documentó la posibilidad de encontrar cáncer en base a los siguientes criterios: el área sospechosa estaba marcada en negro, la imagen elastográfica era reproducible y la ausencia de correlación con una lesión benigna (v.g. nódulo hiperplásico o calcificación). La sensibilidad de la biopsia sextante fue del 64.2% y la de la elastografía del 84%. Al igual que en el ejemplo anterior la presencia o ausencia de cáncer se basó exclusivamente en los resultados de la biopsia.

La intensidad y duración de la compresión manual pueden ajustarse mediante control visual en la pantalla. No existe una tasa de compresión fija ya que cada glándula posee diferente firmeza (67). En la práctica los movimientos del transductor se repiten con diferente fuerza de compresión hasta que se obtienen imágenes estables y reproducibles. Nódulos benignos y litiasis, que poseen mayor firmeza pueden inducir falsos positivos. Fue difícil clasificar los hallazgos en pacientes con prostatitis crónica e inmediatamente después de prostatitis aguda, en estos pacientes aumenta la elasticidad difusamente y no se identifican diferencias.

CONCLUSIONES

El papel de la ecografía en el diagnóstico del cáncer de próstata es dirigir la punción biopsica.

La biopsia dirigida mediante ecografía convencional en escala de grises posee una buena sensibilidad pero en general la especificidad es baja. La punción ecodirigida de los nódulos hipoecoicos posee un bajo valor predictivo positivo y sensibilidad y especificidad dependen del tipo de población (screening/ no screening) incluida en las series. La mayor desventaja del método es que sólo los nódulos hipoecoicos son aseguibles para diagnóstico.

Tras la descripción inicial de la biopsia sextante, las diversas estrategias encaminadas a opti-

mizar las características diagnósticas de la biopsia prostática ecodirigida se basan en el aumento del número de muestras y el desplazamiento lateral de las regiones a biopsiar. En reciente meta-análisis se demuestra que los protocolos de biopsia sistemática en cualquiera de sus formas incrementan la tasa de detección del cáncer de próstata clínicamente significativo. Como resultado existe una tendencia a aumentar el número de tomas biopsias por sesión pero no se dispone todavía de un protocolo estándar uniformemente aceptado.

El objetivo de las técnicas Doppler es visualizar la percusión prostática, que se sabe más prominente en las zonas donde el cáncer asienta.

La biopsia prostática dirigida mediante Doppler Color o "Power" es una exploración sujeta a múltiples artefactos y operador dependiente. En el diagnóstico del cáncer de próstata, las técnicas Doppler ofrecen solamente ventaja marginal con respecto a la biopsia sistemática si bien especificidad y sensibilidad mejoran con la incorporación de nuevo armamentario ecográfico. La adición de contrastes vasculares específicos no resulta en mayor sensibilidad sin embargo en los análisis "por muestra" mejora extraordinariamente la rentabilidad de la biopsia ecodirigida incrementando la probabilidad diagnóstica.

Nuevos modos de ecografía que exploran las propiedades no lineales de la última generación de contrastes y la ecografía elástica ofrecen posibilidades prometedoras y en estudios preliminares han demostrado aumento de la sensibilidad y de la rentabilidad con respecto a la biopsia sistemática. Las series al respecto son todavía escasas y precisan de ulterior confirmación.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

1. CHANG, J.J.; SHINOHARA, K.; BHARGAVA, V. y cols.: "Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection". *J. Urol.*, 160: 2111, 1998.
- *2. DJAVAN, B.; ZLOTTA, A.; KRATZICK, C. y cols.: "PSA, PSA density, PSA density of the transition zone, free/total PSA ratio and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ml/L". *Urology*, 54: 517, 1999.
3. MITCHELL, I.D.; CROAL, B.L.; DICKIE, A. y cols.: "A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer". *J. Urol.*, 165: 1549, 2001.
- **4. CORNUD, F.; BELIN, X.; PIRON, D. y cols.: "Color-Doppler guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for non palpable lesions". *Urology*, 49: 709, 1997.
5. HALPERN, E.J.; STRUP, S.E.: "Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer". *AJR*, 174: 623, 2000.
- **6. HODGE, K.K.; McNEAL, J.E.; TERRIS, M.K. y cols.: "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate". *J. Urol.*, 142: 71, 1989.
7. NORBERG, M.; EGEVAD, L.; HOLMBERG, L. y cols.: "The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer". *Urology*, 50: 562, 1997.
8. CHEN, M.E.; TRONCOSO, P.; JOHNSTON, D.A. y cols.: "Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis". *J. Urol.*, 158: 2168, 1997.
9. NORBERG, M.; EGEVAD, L.; HOLMBERG, L. y cols.: "The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer". *Urology*, 50: 562, 1997.
- **10. KEETCH, D.W.; CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.: "Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values". *J. Urol.*, 151: 1571, 1994.
- *11. DJAVAN, B.; ZLOTTA, A.; REMZI, M. y cols.: "Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1051 men". *J. Urol.*, 163: 1144, 2000.
12. DJAVAN, B.; MAZAL, P.; ZLOTTA, A. y cols.: "Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European prostate cancer detection study". *Prostate*, 47: 111, 2001.
- *13. ROEHRBORN, C.G.; PICKENS, G.J.; SANDERS, J.S.: "Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate-specific antigen levels". *Urology*, 47: 347, 1996.
14. ESKEW, L.A.; BARE, R.L.; McCULLOUGH, D.L.: "Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate". *J. Urol.*, 157: 199, 1997.
- *15. STEWART, C.L.; LEIBOVICH, B.C.; WEAVER, A.L. y cols.: "Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsy". *J. Urol.*, 166: 86, 2001.
- **16. NAUGHTON, C.K.; MILLER, D.C.; MAGER, D.E. y cols.: "A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection". *J. Urol.*, 164: 388, 2000.

17. DANG, C.V.; SEMENZA, G.L.: "Oncogenic alterations of metabolism". *Trends Biochem. Sci.*, 24: 68, 1999.
18. BUSTAMANTE, E.; MORRIS, H.P.; PEDERSEN, P.L.: "Energy metabolism of tumor cells. Requirement for a form of hexokinase with a propensity for mitochondrial binding". *J. Biol. Chem.*, 256: 8699, 1981.
19. MATHUPALA, S.P.; REMPEL, A.; PEDERSEN, P.L.: "Glucose catabolism in cancer cells: identification and characterization of a marked activation response of the type II hexokinase gene to hypoxic conditions". *J. Biol. Chem.*, 276: 43407, 2001.
20. SHINOHARA, K.; WHEELER, T.M.; SCARDINO, P.T.: "The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations". *J. Urol.*, 142: 76, 1989.
21. CVETKOVIC, D.; MOVSAS, B.; DICKER, A.P. y cols.: "Increased hypoxia correlates with increased expression of the angiogenesis marker vascular endothelial growth factor in human prostate cancer". *Urology*, 57: 821, 2001.
22. MOVSAS, B.; CHAPMAN, J.D.; HORWITZ, E.M. y cols.: "Hypoxic regions exist in human prostate carcinoma". *Urology*, 53: 11, 1999.
23. MOVSAS, B.; CHAPMAN, J.D.; GREENBERG, R.E. y cols.: "Increasing levels of hypoxia in prostate carcinoma correlate significantly with increasing clinical stage and patient age: an Eppendorf pO(2) study". *Cancer*, 89: 2018, 2000.
24. BORRE, M.; OFFERSEN, B.V.; NERSTROM, B. y cols.: "Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting". *Br. J. Cancer.*, 78: 940, 1998.
25. RUBIN, M.A.; BOYYOUNOUSKI, M.; BAGIELLA, E. y cols.: "Microvessel density in prostate cancer: lack of correlation with tumor grade, pathological stage and clinical outcome". *Urology*, 53: 542, 1999.
26. SIEGAL, J.A.; YU, E.; BRAWER, M.K.: "Topography of neovascularity in human prostate carcinoma". *Cancer*, 75: 2545, 1995.
27. SILBERMAN, M.A.; PARTIN, A.W.; VELTRI, R.W. y cols.: "Tumor angiogenesis correlates with progression after radical prostatectomy but not with pathological stage in Gleason sum 5 to 7 adenocarcinoma of the prostate". *Cancer*, 79: 772, 1997.
28. KIRBY, R.S.: "Pre-treatment staging of prostate cancer: recent advances and future prospects". *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 1: 2, 1997.
29. GRAMIAK, R.; SHAH, P.M.: "Echocardiography of the aortic root". *Invest radiol.*, 3: 356, 1968.
- **30. BLOMLEY, M.; COSGROVE, D.: "Microbubble ech-enhancers: a new direction for ultrasound?". *Lancet*, 349: 1855, 1997.
31. RAGDE, H.; KENNY, G.M.; MURPHY, G.P. y cols.: "Transrectal ultrasound microbubble contrast angiography of the prostate". *Prostate*, 32: 279, 1997.
32. WIJKSTRA, H.; WINK, M.H.; DE LA ROSETTE, J.J.M.C.H.: "Contrast specific imaging in the detection and localization of prostate cancer". *World J. Urol.*, 22: 346, 2004.
33. WINK, M.H.; WIJKSTRA, H.; DE LA ROSETTE, J.J.M.C.H. y cols.: "Ultrasound imaging and contrast agents: a safe alternative to MRI?". *Minimally Invasive Therapy*, 15: 93, 2006.
34. DE JONG, N.: "Mechanical index". *Eur. J. Echocardiogr.*, 3: 73, 2002.
35. DE JONG, N.; CORNET, R.; LANCEE, C.T.: "Higher harmonics of vibrating gas-filled microspheres 1. Simulations". *Ultrasonics*, 32: 447, 1994.
36. FRINKING, P.J.A.; DE JONG, N.; CESPEDES, E.: "Scattering properties of encapsulated gas bubbles at high ultrasound pressures". *Journal of the Acoustical Society of America*. 105: 1989, 1999.
- **37. HEIJMINK, S.W.T.P.; VAN MOEREKERK, H.; KIEMENEY, L.A.L.M. y cols.: "A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer". *Eur. Radiol.*, 16: 927, 2006.
38. STROHMEYER, D.; ROSSING, C.; STRAUSS, F. y cols.: "Tumor angiogenesis is associated with progression after radical prostatectomy in pT2/pT3 prostate cancer". *Prostate*, 42: 26, 2000.
39. FRAUSCHER, F.; KLAUSSER, A.; BERGER, A.P. y cols.: "The value of ultrasound (US) in the diagnosis of prostate cancer". *Radiologe*, 43: 455, 2003.
40. ONUR, R.; LITTRUP, P.J.; PONTES, J.E. y cols.: "Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection". *J. Urol.*, 172: 512, 2004.
41. LITTRUP, P.J.; BAILEY, S.E.: "Prostate cancer: the role of transrectal ultrasound and its impact on cancer detection and management". *Radiol. Clin. North Am.*, 38: 87, 2000.
42. TAYLOR, J.A. III.; GANCARZYK, K.J.; FANT, G.V. y cols.: "Increasing the number of core samples taken at prostate needle biopsy enhances the detection of clinically significant prostate cancer". *Urology*, 60: 841, 2002.
43. SINGH, H.; CANTO, E.I.; SHARIAT, S.F. y cols.: "Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy". *J. Urol.*, 171: 1089, 2004.
44. MARRIAPPAN, P.; CHONG, W.L.; SUNDRAM, M. y cols.: "Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity". *BJU Int.*, 94: 307, 2004.

45. EICHLER, K.; HEMPEL, S.; WILBY, J. y cols.: "Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review". *J. Urol.*, 175: 1605, 2006.
46. SALOMON, L.; COLOMBEL, M.; PATARD, J.J. y cols.: "Value of ultrasound-guided systematic sextant biopsies in prostate tumor mapping." *Eur. Urol.*, 35: 289, 1999.
47. WEFER, J.; HRICAK, H.; VIGNERON, D.B. y cols.: "Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology". *J. Urol.*, 164: 400, 2000.
48. SAUVAIN, J.L.; PALASCAK, P.; BOURSCHEID, D. y cols.: "Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer". *Eur. Urol.*, 44: 21, 2003.
49. KULIGOWSKA, E.; BARISH, M.A.; FENLON, H.M. y cols.: "Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers". *Radiology*, 220: 757, 2001.
50. HALPERN, E.J.; FRAUSCHER, F.; STRUP, S.E. y cols.: "Prostate: high-frequency Doppler US imaging for cancer detection". *Radiology*, 225: 71, 2002.
51. FLANIGAN, R.C.; CATALONA, W.J.; RICHIE, J.P. y cols.: "Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer". *J. Urol.*, 152: 1506, 1994.
52. HAMMERER, P.; HULAND, H.: "Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation". *J. Urol.*, 151: 99, 1994.
53. NEWMAN, J.S.; BREE, R.L.; RUBIN, J.M.: "Prostate cancer: diagnosis with color Doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site". *Radiology*, 195: 86, 1995.
54. TERRIS, M.K.: "Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report". *Urology*, 54: 486, 1999.
55. RIFKIN, M.D.; ALEXANDER, A.A.; HELINEK, T.G. y cols.: "Color Doppler as an adjunct to prostate ultrasound". *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 137: 85, 1991.
56. HALPERN, E.J.; STRUP, S.E.: "Using gray scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer". *AJR*, 174: 623, 2000.
57. HALPERN, E.J.; FRAUSCHER, F.; FORSBERG, F. y cols.: "High-frequency doppler US of the prostate: effect of patient position". *Radiology*, 222: 634, 2002.
58. FRAUSCHER, F.; KLAUSER, A.; VOLGGER, H. y cols.: "Comparison of contrast enhanced color doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection". *J. Urol.*, 167: 1648, 2002.
59. PELZER, A.; BEKTIC, J.; BERGER, A.P. y cols.: "Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color doppler targeted and systematic biopsy". *J. Urol.*, 173: 1926, 2005.
60. ROY, C.; BUY, X.; LANG, H. y cols.: "Contrast enhanced color doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure". *J. Urol.*, 170: 69, 2003.
61. BOGERS, H.A.; SEDELAAR, J.P.; BEERLAGE, H.P. y cols.: "Contrast-enhanced three-dimensional power doppler angiography of the human prostate: correlation with biopsy outcome". *Urology*, 54: 97, 1999.
62. HALPERN, E.J.; ROSENBERG, M.; GOMELLA, L.G.: "Prostate cancer: contrast-enhanced US for detection". *Radiology*, 219: 219, 2001.
63. HALPERN, E.J.; FRAUSCHER, F.; ROSENBERG, M. y cols.: "Directed biopsy during contrast-enhanced sonography of the prostate". *AJR*, 178: 915, 2002.
64. HALPERN, E.J.; RAMEY, J.R.; STRUP, S.E. y cols.: "Detection of prostate carcinoma with contrast enhanced sonography using intermittent harmonic image". *Cancer*, 104: 2373, 2005.
65. KÖNIG, K.; SCHEIPERS, U.; PESAVENTO, A. y cols.: "Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate". *J. Urol.*, 174: 115, 2005.
66. LORENZ, A.; PESAVENTO, A.; GARCÍA-SCHURMANN, J.M. y cols.: "New results with real time strain imaging". *Frequenz*, 55: 21, 2001.
67. PESAVENTO, A.; LORENZ, A.; SIEBERS, S. y cols.: "New real time strain imaging concepts using diagnostic ultrasound". *Phys. Med. Biol.*, 45: 1423, 2000.