

PUCRS

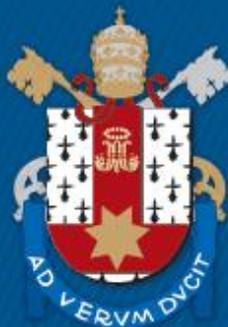
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

MÁRCIA CRISTINA GONÇALVES DE OLIVEIRA MORAES

O ESTUDO DA ACURÁCIA DA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA
NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA.

Porto Alegre,
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

O ESTUDO DA ACURÁCIA DA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA
NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA.

MÁRCIA CRISTINA GONÇALVES DE OLIVEIRA MORAES

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título
de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Dr. Matteo Baldisserotto

Porto Alegre,
2017

Ficha Catalográfica

M827 Moraes, Márcia Cristina Gonçalves de Oliveira

O estudo da acurácia da Ressonância Magnética Multiparamétrica no diagnóstico do câncer de próstata / Márcia Cristina Gonçalves de Oliveira Moraes . – 2017.

091 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto.

1. Câncer de Próstata. 2. Ressonância Magnética multiparamétrica. 3. PI-RADS v2. 4. Coeficiente de Difusão Aparente. I. Baldisserotto, Matteo. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MÁRCIA CRISTINA GONÇALVES DE OLIVEIRA MORAES

**O ESTUDO DA ACURÁCIA DA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA
NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA.**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título
de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Área de concentração: Clínica Médica.

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

Prof. Dr. Antonio Hartmann

Prof. Dr. Ricardo Bernardi Soder

Prof. Dr. Ivan Ferreira Antonello

**Porto Alegre,
2017**

Dedicatória

Ao meu marido/amor Rodrigo e às minhas pequeninas Maria Fernanda e Marina por toda paciência durante minha ausência.

Aos meus pais Moacir e Enydes pelo exemplo de caráter e retidão e aos meus sogros Walter e Marise pelo carinho sempre.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos, simplesmente por fazerem parte desta grande família.

À Lucia e à Célia pelo comprometimento com a família Oliveira.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor **Matteo Baldisserotto** pela confiança e acolhimento ao me receber como orientanda, acreditando no meu potencial e por muitas vezes me confortando e estimulando em verdadeiras sessões de “terapia”.

À Dra. **Josenel Copetti** por toda disponibilidade e comprometimento no estudo anatomopatológico, mesmo com todos os obstáculos no decorrer do estudo.

Ao Dr. **Diego Roman** pela participação ativa na avaliação dos exames de imagem, fundamental na realização do estudo.

À **Ceres Oliveira**, estatística, pela paciência e competência na avaliação dos dados coletados.

Às amigas surgidas na pós-graduação, em especial a Dra. **Cristina Matushita**, que em incontáveis momentos me auxiliou e me deu forças para continuar, inspirada em toda sua “humildade”.

“Na vida, não existe nada a temer, mas a entender”

Marie Curie
Prêmio Nobel, 1903.
Prêmio Nobel, 1911.

RESUMO

Introdução: É considerada alta a incidência de câncer de próstata na atualidade, contudo, diferentemente de outras neoplasias, existe um número expressivo de casos em que o câncer de próstata não evolui para a doença clínica. Por este motivo, o manejo dos pacientes com neoplasia prostática deve ser moldado individualmente face ao amplo espectro que varia desde tumores de baixo grau, com características biológicas de baixa agressividade, a tumores de alto grau, com capacidade metastática. A possibilidade de prever o comportamento futuro da doença permite a seleção da conduta mais adequada para cada caso. Estudos vem comprovando que a Ressonância Magnética multiparamétrica (RMmp) apresenta um alto valor preditivo negativo para o câncer de próstata com significância clínica, indicando que sua aplicação como método de triagem e na avaliação da progressão da doença é promissora. Para padronizar os protocolos e os relatórios da RMmp da próstata foi lançado em 2015 o PI-RADS v2 (*“Prostate Imaging Reporting and Data System”* versão 2). A RMmp padronizada pelo PI-RADS v2 vem assumindo um lugar de destaque no manejo do câncer de próstata, contudo, ainda são considerados baixos a Especificidade e o Valor Preditivo Positivo. **Objetivos:** Avaliar se o valor de ADC (*“Apparent diffusion coefficient”* = Coeficiente de Difusão Aparente) e a razão tumoral do ADC associados ao PI-RADS v2 podem aumentar a acurácia da RMmp na predição do câncer de próstata com significância clínica. **Materiais e métodos:** Foram estudados retrospectivamente 91 indivíduos com suspeita de câncer de próstata, submetidos a RMmp padronizada pelo PI-RADS v2, obtendo-se o ADC quantitativo da lesão e do tecido contralateral. Os achados foram correlacionados ao estudo anatomopatológico (biópsia, prostatectomia ou ressecção transuretral). **Resultados:** A acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o consenso entre os dois avaliadores utilizando a RMmp padronizada pelo PI-RADS v2, com a categoria 3 associada as categorias 4 e 5 para a detecção do câncer com significância clínica foram 70,3%; 97,4%; 50,9%; 58,7% e 96,4% ($p < 0,001$), respectivamente. A associação do valor do ADC ($< 0,795 \times 10^{-3}$) às categorias 3, 4 e 5 do PI-RADS v2, por sua vez, demonstrou acurácia, especificidade e valor preditivo positivo de 78,9%; 84,9% e 76,5%; e a associação com a razão tumoral do ADC ($< 0,62$), apresentou 77,5%; 86,5% e 77,4% de acurácia, especificidade e valor preditivo positivo, respectivamente. **Conclusão:** A associação do valor do ADC e da razão tumoral do ADC ao PI-RADS v2 na RMmp aumenta a acurácia, especificidade e valor preditivo positivo na detecção do câncer agressivo da próstata, podendo auxiliar na triagem dos indivíduos e na decisão entre

a conduta agressiva, com procedimentos invasivos e terapia radical, ou a conduta conservadora, com vigilância ativa ou observação.

Palavras chave: Câncer de Próstata, RMmp (Ressonância Magnética multiparamétrica), PI-RADS v2 (*“Prostate Imaging Reporting and Data System”* versão 2), ADC (*“Apparent diffusion coefficient”* = Coeficiente de Difusão Aparente).

ABSTRACT

Abstract: Today, the incidence of prostate cancer is considered high, however, unlike other malignant tumours, there is an expressive number of cases in which prostate cancer does not progress to clinical disease. The management of patients with prostate cancer should be individually fitted due to the broad behaviour spectrum of this cancer, ranging from low grade tumours with low aggressive biological characteristics to high grade tumours with metastatic capacity. The possibility of predicting the future behavior of the disease allows the selection of the most appropriate conduct for each case. Studies have shown that mpMRI (multiparametric Magnetic Resonance Imaging) has a high negative predictive value for clinically significant prostate cancer, indicating that its application as a screening method and as assessment method of disease progression is promising. To standardize the protocols and reports of prostate mpMRI, the PI-RADS v2 (Prostate Imaging Reporting and Data System version 2) was launched in 2015. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging standardized by PI-RADSv2 has been taking a prominent place in the management of prostate cancer, but the specificity and positive predictive value still need to be improved. Purpose: To assess whether the ADC (Apparent diffusion coefficient) value and tumour ADC ratio associated with PI-RADS v2 may increase accuracy in predicting clinically significant prostate cancer. Materials and methods: 91 individuals with suspected prostate cancer were retrospectively studied through mpMRI imaging standardized by PI-RADS v2, obtaining the ADC value from the tumour and the contralateral tissue. The findings were correlated to anatomopathological study (biopsy, prostatectomy or transurethral resection). Results: Accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for the consensus between the two reviewers using PI-RADS v2, category 3 associated with categories 4 and 5 for the detection of clinically significant cancer were 70.3%, 97.4%, 50.9%, 58.7% and 96.4% ($p < 0.001$), respectively. The association of the ADC value ($< 0.795 \times 10^{-3}$) to categories 3, 4 and 5 of the PI-RADSv2, in turn, demonstrated accuracy, specificity and positive predictive value of 78.9%, 84.9% and 76.5%; and the association with the tumour ADC ratio (< 0.62) presented 77.5%, 86.5% and 77.4% of accuracy, specificity and positive predictive value, respectively. Conclusion: The association of the ADC value and the tumour ADC ratio to the PI-RADS v2 in mpMRI increases the accuracy, specificity and positive predictive value in the detection of aggressive prostate cancer, and may help in the screening of individuals who would undergo invasive procedures and radical therapy, or conservative management, as active surveillance or watchful waiting.

Key-words: Prostate Cancer, mpMRI (multiparametric Magnetic Resonance Imaging), PI-RADS v2(Prostate Imaging Reporting and Data System version 2), ADC (Apparent diffusion coefficient).

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxo do diagnóstico precoce e manejo inicial do câncer de próstata retirado do “*National Comprehensive Cancer Network Guideline*” versão 1.2017. 19
- Figura 2.** Ressonância Magnética multiparamétrica da próstata: sequência ponderada em T2 (A), ponderada em Difusão (B), mapa de ADC em escala de cinza (C) e fusão da sequência ponderada em T2 com o mapa de ADC colorido (D). Seta mostrando o tumor na Zona Periférica posteromedial à esquerda. 23
- Figura 3.** Sequências de Ressonância Magnética multiparamétrica da próstata: (A) sequência ponderada em T2, (B) sequência ponderada em Difusão; (C) mapa de ADC em escala de cinza, ROIs posicionados para a medida dos valores de ADC no tumor a direita e no tecido contralateral; (D) estudo dinâmico de perfusão; (E) mapa colorido da perfusão, ROIs posicionados para a avaliação da curva de impregnação, (1) tumor e (2) tecido contralateral; (F) curva de impregnação, demonstrando a diferença no padrão entre o tumor e o tecido contralateral, (1) curva em Washout e (2) curva ascendente. Seta no tumor na Zona de Transição a direita. 29
- Figura 3.** Fluxograma dos pacientes. RMmp = Ressonância Magnética multiparamétrica. PI-RADS v2 = “*Prostate Imaging Reporting and Data System*” versão 2. 38
- Figure 4.** Escore PI-RADSV2 do consenso versus a presença de câncer com significância clínica no estudo anatomopatológico. “*Receiver-operator characteristic curve*” (ROC), “*Area Under the Curve*” (AUC) com 95% intervalo de confiança (CI). 43
- Figura 5.** Valores de ADC de acordo com a presença ou não de câncer clinicamente significativo. 45
- Figura 6.** Valores da razão tumoral do ADC (ADC%) de acordo com a presença ou não de câncer clinicamente significativo. 45
- Figure 7.** ADC e razão do ADC tumoral (ADC%) versus a presença de câncer com significância clínica na patologia. “*Receiver-operator characteristic curve*” (ROC), “*area under the curve*” (AUC), com 95% CI (intervalo de confiança). 46
-

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1 - Escore do PI-RADS v2 com as categorias finais e respectiva correlação com a probabilidade do câncer de próstata com significância clínica estar presente, face aos achados encontrados.....	28
Tabela 1 - Padronização das variáveis na zona periférica da próstata, na sequência ponderada em T2 da RMmp, de acordo com o PI-RADS v2.....	26
Tabela 2 - Padronização das variáveis na zona de transição da próstata, na sequência ponderada em T2 da RMmp, de acordo com o PI-RADS v2.....	26
Tabela 3 - Padronização das variáveis nas zonas de transição e periférica da próstata, na sequência ponderada em Difusão e mapa ADC na RMmp, de acordo com o PI-RADS v2.	27
Tabela 4 - Avaliação dos escores para a Zona Periférica da próstata de acordo com o PI-RADS v2.	27
Tabela 5 - Avaliação dos escores para a Zona Periférica da próstata de acordo com o PI-RADS v2.	27
Tabela 6 - Características dos pacientes.....	39
Tabela 7 - Análise de concordância dos avaliadores na classificação pelo escore do PI-RADS versão 2.	40
Tabela 8 - Associação entre o escore* do PI-RADS v2 e a presença de câncer de próstata com significância clínica.....	42
Tabela 9 - Propriedades diagnósticas do PI-RADSv2 vs ponto de corte por categoria.	43
Tabela 10 - Associação entre os valores de ADC e ADC percentual com o câncer clinicamente significativo.	44
Tabela 11 - Sensibilidade e especificidade do ADC e da razão tumoral do ADC (ADC%) de acordo com o ponto de corte selecionado e AUC.....	46
Tabela 12 - Análise Multivariada com avaliação dos fatores independentemente associados ao câncer de próstata com significância clínica.	47
Tabela 13 - Associação da classificação do PI-RADS v2 e ADC na predição de câncer de próstata com significância clínica.....	48
Tabela 14 - Associação da classificação do PI-RADS v2 e ADC na predição do câncer de próstata com significância clínica.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Radiology</i>
ADC	Coeficiente de Difusão Aparente
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BTRUS	Biopsia Transretal Guiada por Ultrassonografia
DWi	Sequência Ponderada em Difusão
EEP	Extensão Extra Prostática
EFMA	Estroma Fibromuscular Anterior
ESUR	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>
FOV	<i>Field of View</i>
INSCER	Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
PI-RADSv2	<i>Prostate Imaging Reporting and Data System versão 2</i>
PSA	Antígeno Prostático específico - <i>Prostate Specific Antigen</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RM	Ressonância Magnética
RMmp	Ressonância Magnética multiparamétrica
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
RTU	Ressecções Transuretrais
TR	Toque Retal
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
ZC	Zona Central
ZP	Zona Periférica
ZT	Zona de Transição

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 PANORAMA ATUAL	15
1.2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
1.3 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA.....	20
1.3.1 PSA (“Prostate Specific Antigen”): Antígeno Prostático específico	20
1.3.2 Toque Retal (TR)	20
1.3.3 Biopsia Transretal guiada por Ultrassonografia (BTRUS)	21
1.3.4 Ressonância Magnética multiparamétrica	21
1.3.5 Prostate Imaging Reporting and Data System versão 2 (PI-RADS v2).....	23
1.3.6 Coeficiente de Difusão Aparente (ADC)	28
2 JUSTIFICATIVA	30
3 HIPÓTESE	31
4 OBJETIVOS	32
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	32
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	32
5 MATERIAIS E MÉTODOS	33
5.1 SUJEITOS.....	33
5.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA DA PRÓSTATA E ANÁLISE DAS IMAGENS.	33
5.3 EXAMES DE REFERÊNCIA	34
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
6 RESULTADOS	37
7 DISCUSSÃO	49
8 BIBLIOGRAFIA	53
APÊNDICE	56
APÊNDICE 1 - FICHA PARA COLETA DE DADOS (PARTE 1).....	57
APÊNDICE 2 - FICHA PARA COLETA DE DADOS DA PATOLOGIA	59
APÊNDICE 3 - ARTIGO ORIGINAL.....	60
ANEXOS	85
ANEXO 1 - Estimativa de novos casos de câncer de próstata para o ano de 2020 no Brasil, Estados Unidos da América e Reino Unido.....	86
ANEXO 2 - Setorização da próstata pelo AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, retirado do PI-RADS v2.	87
ANEXO 3 - APROVAÇÃO CEP	88

1 INTRODUÇÃO

1.1 PANORAMA ATUAL

É considerada alta a incidência de câncer de próstata na atualidade. O GLOBOCAN 2012 (“*Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*”) estima que em 2020 ocorrerão 95.962 novos casos de câncer de próstata no Brasil, com base em uma incidência de 75.536 casos ocorridos em 2012 e levando em consideração o cálculo das mudanças demográficas durante este período (1). Para os Estados Unidos da América e para o Reino Unido, respectivamente, as estimativas são de 290.251 e 53.062 casos novos de câncer de próstata em 2020 (1) (Anexo1). Em todo o mundo, o câncer de próstata é considerado o segundo mais frequente na população masculina, ultrapassado apenas pelo câncer de pele não melanoma (2, 3).

1.2 REFERENCIAL TEÓRICO

A frequência da neoplasia prostática confirmada histologicamente na autópsia excede a prevalência do câncer com significância clínica durante a vida (4), ou seja, diferentemente de outras neoplasias, existe um numero expressivo de casos em que o câncer de próstata não evolui para a doença clínica ou metastática.

Em 1954, Franks (5), após observar que havia uma importante discrepância entre a incidência de câncer de próstata encontrada nas autopsias realizadas no Reino Unido e a frequência desta patologia como causa de morte em homens acima dos 50 anos de idade, publicou um estudo anatomopatológico realizado com material em bloco (bexiga, próstata e reto) “*post mortem*” de 220 homens cujos óbitos foram súbitos e inesperados, sem diagnóstico prévio de câncer de próstata, e concluiu que as neoplasias de próstata “latentes” ou sem significância clínica apresentavam características morfológicas idênticas aos tumores

agressivos, porém sem a capacidade de crescimento rápido ou características biologicamente malignas (4, 5).

Em contrapartida, McNeal (6) em 1969, demonstrou evidências de que o carcinoma prostático é biologicamente único, ao contrario do sugerido por Franks, e afirmou também que a incidência aumenta com a idade, que a taxa de crescimento é uma função logarítmica do volume do tumor, e, finalmente, que com o aumento do volume, a neoplasia prostática apresenta um aumento progressivo do seu potencial maligno (6).

A partir daí, com o intuito de verificar a hipótese da agressividade relacionada ao volume do tumor, procurou-se definir em qual ponto na curva de crescimento do câncer de próstata, este deveria ser considerado um câncer com significância clínica, ou seja, passível de ocasionar a doença clínica e/ou a morte, diferenciando-se do câncer de próstata considerado de baixa agressividade, cujo tempo de crescimento necessário para tornar-se clinicamente significativo ultrapassa o tempo (expectativa) de vida do paciente (4). Então Stamey (4), em 1993, concluiu em seu estudo que se o volume do câncer intracapsular diagnosticado for menor que 0,5 ml, o paciente provavelmente não necessita de tratamento pois irá morrer com o câncer e não por causa dele.

Desde então, percebeu-se que o manejo dos pacientes com câncer de próstata deve ser moldado individualmente devido ao amplo espectro que pode apresentar, variando desde tumores de baixo grau, com características biológicas de baixa agressividade, a tumores de alto grau, com capacidade metastática (2, 7). A questão inicial sobre a conduta para o câncer de próstata diz respeito às políticas de detecção precoce, especialmente a dosagem do PSA como método de rastreamento, prática que aumentou consideravelmente o diagnóstico deste câncer, em grande parte sem significância clínica, de baixa agressividade ou indolente (2, 7).

Selecionar os pacientes que não devem ser tratados é o desafio no manejo dos indivíduos com câncer de próstata (7). Alcançar o equilíbrio entre a detecção precoce das neoplasias com significância clínica, reduzindo a mortalidade relacionada a este espectro da doença, e a identificação das doenças benignas ou de baixo grau que não evoluirão para a doença clínica durante a vida do paciente, evitando assim biópsias e tratamentos desnecessários, bem como a morbimortalidade relacionada a eles, faz parte da prática urológica nos dias atuais (2, 8).

A possibilidade de prever o comportamento futuro da doença permite a seleção do tratamento mais adequado para cada caso (7, 9). Condutas de estratificação de risco são sugeridas para reduzir o excesso no diagnóstico do câncer de próstata, como por exemplo,

definir a necessidade e a intensidade do rastreamento de forma individual, de acordo com o grupo de risco no qual se encaixa o paciente, avaliando também o estado geral de saúde, a presença de comorbidades e a expectativa de vida do indivíduo (7), e desta forma, podendo reduzir o número de biópsias realizadas e consequentemente o número de neoplasias de baixo risco diagnosticadas (7).

De acordo com o “*National Comprehensive Cancer Network’s guideline*”(10), é importante conhecer as condutas para o câncer de próstata que diferem da terapêutica agressiva e podem ser aplicadas em grupos específicos de pacientes, sendo elas a vigilância ativa e a observação. A vigilância ativa, corresponde a um período de estreita observação desses pacientes sem a utilização de terapêutica agressiva e reduzindo ao máximo o número de procedimentos invasivos, com o intuito de evitar, ou pelo menos retardar, as complicações relacionadas ao tratamento radical, que predominam na esfera das funções urinária e sexual, mas sendo capaz de identificar durante o acompanhamento destes pacientes, o melhor momento para a realização da terapêutica definitiva (7). A estratégia inclui monitoramento a cada 6 meses, com biópsias periódicas se necessário, e na presença da progressão da doença durante o acompanhamento, a imediata conversão do tratamento conservador em tratamento curativo (10).

Os indivíduos que se beneficiariam com a vigilância ativa incluem os pacientes com a doença de muito baixo risco e com expectativa de vida igual ou inferior a 20 anos, bem como pacientes em estágio clínico inicial (T1C ou T2), com níveis séricos de PSA < 10ng/ml, grau de Gleason \leq 3+3 e fragmentos de biópsia com baixo percentual de comprometimento entre o número total de fragmentos e com menos de 50% de comprometimento da extensão dos fragmentos (7, 10). Um programa de vigilância ativa bem sucedido requer uma seleção acurada dos pacientes que podem abster-se com segurança de um tratamento radical inicial, bem como de um monitoramento efetivo destes pacientes para que o tratamento radical seja instituído rapidamente na presença da progressão clínica (11).

A observação por sua vez, é a estratégia indicada aos pacientes com câncer de próstata de baixo risco e com expectativa de vida inferior a 10 anos, também representada pela monitorização contínua a cada 6 meses, até que surjam os sintomas ou que estes estejam na eminência de surgir, como por exemplo, um valor de PSA sérico > 100 ng/mL, achado que suporta o início da tratamento paliativo com a terapêutica de deprivação androgênica (10).

O “*National Comprehensive Cancer Network’s guideline*” advoga que pacientes recentemente diagnosticados com câncer de próstata de risco muito baixo a intermediário, assintomáticos e com expectativa de vida ≤ 5 anos, não devem ser submetidos a estadiamento ou terapêutica na ausência de sintomas, devendo apenas serem instituídas a terapia de deprivação androgênica ou radioterapia, na presença de hidronefrose ou metástases, complicações que podem ocorrer dentro deste período de sobrevida (7, 10).

Introdução

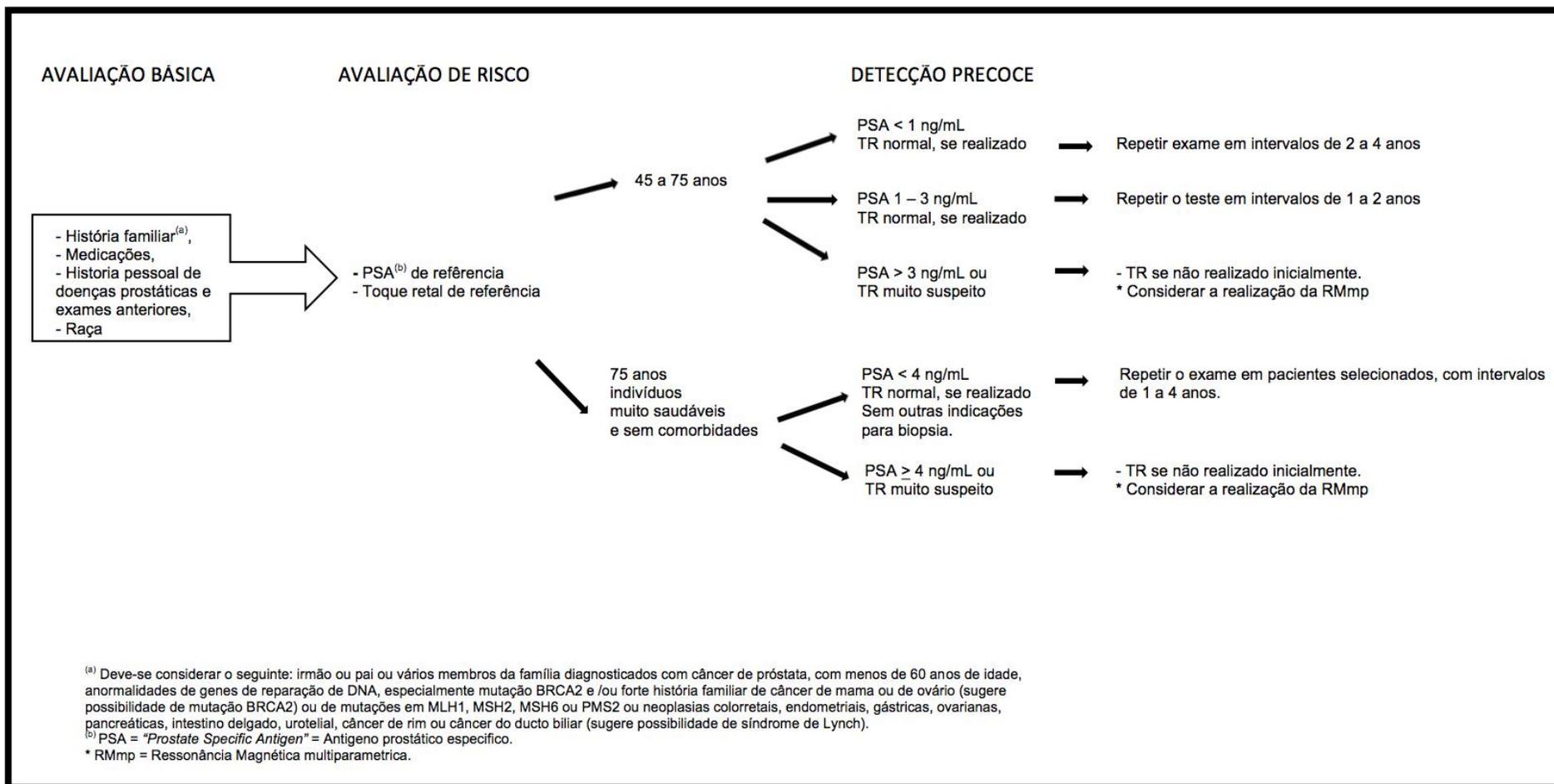


Figura 1. Fluxo do diagnóstico precoce e manejo inicial do câncer de próstata retirado do "National Comprehensive Cancer Network Guideline" versão 1.2017.

1.3 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

1.3.1 PSA (“*Prostate Specific Antigen*”): Antígeno Prostático específico

O PSA é uma glicoproteína secretada pelas células epiteliais da próstata e o mecanismo pelo qual chega a circulação ainda é desconhecido. Não é considerado um marcador específico para o câncer, pois seus valores podem estar alterados em outras condições como infecções, instrumentação recente, ejaculação ou trauma, e ainda pelo uso de medicações como os inibidores da 5-alfa-redutase, cetoconazol, entre outros (2).

Por sua baixa especificidade, apenas cerca de 25% dos indivíduos com valores de PSA entre 4 e 10 ng/mL apresentam posteriormente uma biopsia de próstata positiva, ou seja, com o aumento do PSA sanguíneo, aumenta o risco do indivíduo apresentar um câncer de próstata, por outro lado, em $\frac{3}{4}$ dos indivíduos, o aumento do PSA pode estar relacionado a outras causas, e por outro lado, homens com baixos valores de PSA sérico ainda mantêm um certo risco de apresentarem o câncer de próstata, pois não há um valor de PSA abaixo do qual possamos eliminar a possibilidade de um indivíduo apresentar tal patologia (2).

Apesar destas controvérsias, desde que o PSA foi introduzido no rastreamento do câncer de próstata, houve um aumento na detecção do câncer em estágio precoce, confinado ao órgão, à custa da redução do câncer metastático no momento do diagnóstico (2).

1.3.2 Toque Retal (TR)

O toque retal, “tabu” entre a população masculina, continua sendo recomendado por especialistas como forma de reduzir a possibilidade de um câncer clinicamente significativo não ser detectado na dosagem do PSA sérico. Achados suspeitos ao TR são responsáveis por um aumento de cerca de 2,5 vezes na probabilidade de detectar um câncer de próstata em indivíduos com PSA > 3 ng/mL, porém com um baixo valor preditivo positivo (VPP) em indivíduos com valores de PSA sérico normais. Portanto, quando utilizado isoladamente como indicação para a biopsia prostática é responsável pela realização de biopsias desnecessárias e detecção de neoplasias sem significância clínica (2).

1.3.3 Biopsia Transretal guiada por Ultrassonografia (BTRUS)

A Biopsia transretal guiada por ultrassonografia (BTRUS) tem sido o método mais utilizado para a confirmação do diagnóstico de câncer de próstata em indivíduos com aumento do PSA (“*Prostate Specific Antigen*”) ou alterações ao toque retal (TR). Atualmente, recomenda-se o esquema estendido, composto por 12 fragmentos (sextante padrão parassagital e sextante lateral) contemplando o ápice, terço médio e base da próstata, podendo ser adicionados fragmentos direcionados às tumorações identificáveis na ultrassonografia (2).

Este método diagnóstico demonstra importantes limitações, especialmente pelo fato de ser realizado de forma randômica, sem o conhecimento do local do câncer, o que acarreta o diagnóstico de neoplasias de baixo grau ao acaso, com subsequentes tratamentos desnecessários, bem como a falha na detecção das neoplasias agressivas, que não foram incluídas nos fragmentos coletados, e ainda possíveis complicações pós-procedimento como infecções, além de efeitos psicológicos, clínicos e econômicos (12, 13).

1.3.4 Ressonância Magnética multiparamétrica

A Ressonância Magnética é método de imagem não-invasivo que tem sido aplicado na avaliação da próstata e tecidos adjacentes desde da década de 80, inicialmente apenas para avaliação morfológica e estadiamento locorregional nos pacientes com câncer comprovado através de biópsia (8). Com o avanço da tecnologia surgiu a RMmp que combina parâmetros de avaliação anatômica e funcional, incluindo sequências de Difusão e mapas de Coeficiente de Difusão Aparente (ADC), estudo dinâmico perfusional e espectroscopia de prótons. Todo o avanço em tecnologia associado ao aumento do conhecimento e da experiência dos radiologistas, permitiu o rápido crescimento da capacidade diagnóstica (8) e da confiança depositada no método. As aplicações clínicas então, passaram a incluir não apenas o estadiamento locorregional, mas também detecção, localização, caracterização, estratificação de risco, vigilância, pesquisa de recorrência, e orientação para biópsia guiada, cirurgia, terapia local e radioterapia (8).

A Ressonância Magnética multiparamétrica (RMmp) vem sendo descrita como um exame de imagem capaz de caracterizar de forma mais acurada o câncer de próstata, detectando

com maior sensibilidade a neoplasia com significância clínica, e firmando-se como ferramenta auxiliar na seleção dos pacientes que seriam beneficiados com a realização da biópsia prostática, reduzindo o número de biópsias desnecessárias, ou ainda melhorando a acurácia deste procedimento nos indivíduos com indicação confirmada, fornecendo orientação cognitiva ou visual, por plataformas de fusão com a ultrassonografia ou mesmo pela realização da biópsia durante o exame de RM (2, 12).

Ahmed e PROMIS “*study group*” após estudo realizado no Reino Unido com 576 homens submetidos a RMmp e a BTRUS, utilizando o “*template prostate mapping biopsy*” como referência, publicaram achados afirmando que se a RMmp da próstata for utilizada como método de triagem para os indivíduos com PSA elevado, a biópsia inicial será evitada em cerca de 27% dos casos, serão diagnosticados 5% menos neoplasias sem significância clínica, e ainda, se a BTRUS for guiada pelos achados da RMmp, haverá um aumento em 18% na detecção do câncer de próstata com significância clínica (13).

Além das questões relacionadas ao exame em si, como suas propriedades diagnósticas, outro fator influencia fortemente, de forma negativa, a inclusão da RMmp na prática diária do câncer de próstata, o custo. Um estudo realizado na Holanda por Rooji e col., comparando os gastos para o sistema de saúde da RMmp com biópsia guiada por RM contra a biópsia guiada por ultrassonografia transretal (BUSTR) em pacientes com suspeita clínica de câncer de próstata, indicou que os custos de ambas as modalidades são equilibrados pela potencial redução nos gastos com o excesso de diagnósticos e de tratamentos das neoplasias de baixo risco que potencialmente são encontradas com a realização da BTRUS, já que esta é realizada de forma sistemática, sem a visualização direta do tumor (12).

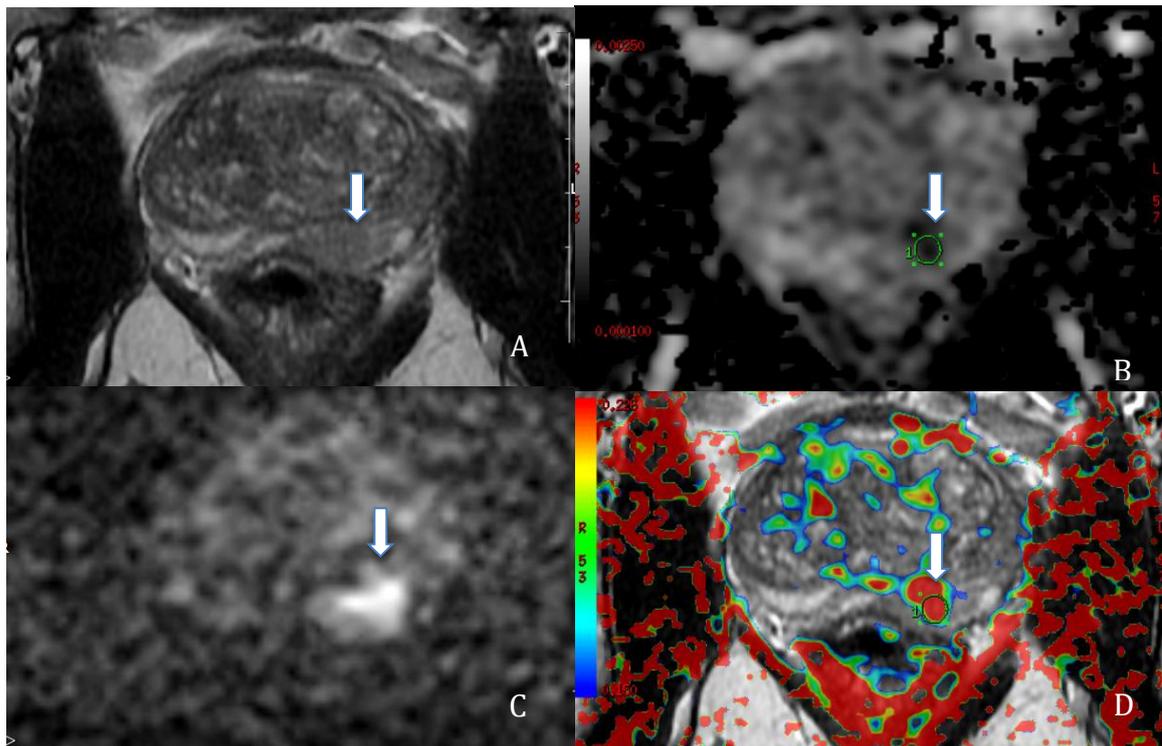


Figura 2. Ressonância Magnética multiparamétrica da próstata: sequência ponderada em T2 (A), ponderada em Difusão (B), mapa de ADC em escala de cinza (C) e fusão da sequência ponderada em T2 com o mapa de ADC colorido (D). Seta mostrando o tumor na Zona Periférica posteromedial à esquerda.

1.3.5 Prostate Imaging Reporting and Data System versão 2 (PI-RADS v2).

Em 2007, o International Prostate MRI Working Group foi reunido com a intenção de identificar os motivos pelos quais a RMmp ainda enfrentava obstáculos em sua aceitação e aplicação na rotina do câncer de próstata, definindo como principais fatores a grande variedade na aquisição, interpretação e relatório dos exames (8). Em 2012 foi publicado o Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), um sistema de categorização criado pela European Society of Urogenital Radiology (ESUR), com o objetivo de padronizar e fortalecer a RMmp da próstata possibilitando sua avaliação e implementação multicêntrica (8).

A aplicação do PI-RADS na prática clínica diária revelou algumas limitações, e a necessidade de sua aceitação como padronização globalmente utilizada motivou o American College of Radiology (ACR), o ESUR e o AdMeTech Foundation a promover uma atualização e complementação da primeira versão, nascendo assim o Prostate Imaging Reporting and Data System versão 2 (PI-RADS v2), em 2015, indicado para a detecção, localização, caracterização

e estratificação de risco em pacientes com suspeita de câncer, não submetidos a nenhum tipo de tratamento (8).

Os objetivos específicos da segunda versão do PI-RADS incluíam determinar parâmetros técnicos mínimos para a realização da RMmp da próstata, como simplificar e padronizar a terminologia e o conteúdo dos relatórios, facilitar a utilização das informações da RMmp para a realização de biopsias direcionadas, desenvolver categorias para estratificação de risco que poderiam ser utilizadas para selecionar pacientes para a intervenção ou o controle, facilitar a coleta de dados e monitorização dos desfechos, educar os radiologistas na interpretação das imagens, reduzindo a variabilidade dos relatórios, promover e facilitar a comunicação interdisciplinar com os urologistas e outros profissionais de saúde envolvidos (8, 14).

O radiologista deve interpretar as imagens da RMmp com informações clínicas relevantes como níveis séricos de PSA e sua progressão; resultados das biópsias, se realizadas previamente, incluindo o número de fragmentos obtidos, locais e escore de Gleason dos fragmentos positivos, e o percentual do envolvimento de cada fragmento; e ainda os achados ao toque retal, infecções prostáticas prévias, cirurgias pélvicas, radioterapia prévia e historia familiar (8).

Dentre as especificações técnicas, é indispensável que as sequências ponderada em T2, Difusão e o estudo dinâmico perfusional estejam incluídos em todos os exames, e ao menos uma sequência com um campo de visão (FOV = “*Field of view*”) maior seja incluída para a pesquisa de linfonodos ao nível da bifurcação aórtica. O controle de qualidade é fundamental, e na presença de algum fator comprometedor deste, medidas para corrigir os problemas devem ser tomadas e as sequencias repetidas (8). Para a avaliação prostática, a RMmp 3T é a preferida, porém os aparelhos de 1,5T, são capazes de fornecer exames de diagnóstico adequado sem o uso da bobina endorectal (8).

A RMmp da próstata permite uma excelente avaliação da anatomia prostática, que é composta por 4 zonas histológicas que são o estroma fibromuscular anterior (EFMA), que não contem tecido glandular, a zona de transição (ZT), envolvendo a uretra proximal, a zona central (ZC), envolvendo os ductos ejaculatórios e a zona periférica (ZP), que contem 70 a 80% do tecido glandular em uma próstata normal (8). Uma faixa de tecido fibromuscular concêntrico, inseparável do estroma e incompleta anterior e apicalmente, envolve parcialmente a próstata e é individualizada na sequência T2, sendo chamada de “cápsula prostática” apesar de a próstata

não apresentar uma cápsula verdadeira. A pseudocápsula ou “cápsula cirúrgica” é visualizada na sequência ponderada em T2 na interface entre a ZT e a ZP, representando tecido prostático comprimido nesta topografia (8). Por sua vez, os feixes neurovasculares são visualizados em seu curso posterolateral a próstata, às 5 e 7 horas no plano axial (8).

A utilização de um mapa para a setorização da próstata permite uma melhor comunicação multidisciplinar em relação a localização da lesão, facilitando decisões relacionadas às biopsias e ao tratamento, sendo este composto por 39 setores ou regiões (36 da próstata, 2 das vesículas seminais e 1 do esfíncter uretral externo), representados no Anexo 2 (8). Até 4 lesões classificadas como PI-RADS v2 3, 4 ou 5, devem ser localizadas no mapa setorial e a lesão índice ou dominante, aquela que apresenta a maior categoria, deve ser identificada. Na presença de uma lesão com extensão extra prostática (EEP), independentemente de seu tamanho, esta é considerada a lesão índice, mesmo na presença de outras lesões com dimensões maiores.

O PI-RADS v2 utiliza uma escala de 5 pontos baseada na probabilidade de que os achados nas sequências ponderadas em T2, Difusão e estudo dinâmico perfusional apresentem correlação com a presença de câncer de próstata com significância clínica. As características avaliadas para a classificação dos achados na RMmp da próstata de acordo com o local da alteração (ZP ou ZT) e a sequência realizada (T2, Difusão ou estudo dinâmico perfusional) são descritas nas Tabelas 1, 2 e 3, com o score ou categoria do PI-RADS v2 equivalente para cada achado (8).

Após a avaliação por localização anatômica da lesão e sequência da RMmp utilizada, as categorias são confrontadas, predominando aquela categoria que já é considerada mais específica para cada região, sendo a sequência de difusão indicada como principal na avaliação da ZP e a sequência ponderada em T2 indicada como principal para a avaliação da ZT (Tabelas 4 e 5) e em seguida obtendo-se as categorias finais do PI-RADS v2, descritas no Quadro 1.

Tabela 1 - Padronização das variáveis na zona periférica da próstata, na sequência ponderada em T2 da RMmp, de acordo com o PI-RADS v2.

ESCORE	ZONA PERIFÉRICA
1	Sinal hiperintenso e homogêneo
2	Hipointensidade linear ou “wedge-shape” ou hipointensidade moderada difusa, usualmente com margens indistintas
3	Intensidade de sinal heterogênea, ou não circunscrita, arredondada, hipointensidade moderada Outros não classificados como 2,4 ou 5
4	Foco/massa moderadamente hipointenso, homogêneo, circunscrito, confinado a próstata, menor que 1,5cm no maior diâmetro
5	Semelhante ao anterior porém maior ou igual a 1,5cm na maior dimensão ou extensão extra-prostática definida/comportamento invasivo

Tabela 2 - Padronização das variáveis na zona de transição da próstata, na sequência ponderada em T2 da RMmp, de acordo com o PI-RADS v2.

ESCORE	ZONA DE TRANSIÇÃO
1	Sinal intermediário homogêneo
2	Nódulo encapsulado, circunscrito, hipointenso ou heterogêneo (HPB)
3	Sinal heterogêneo com margens obscurecidas Outros não classificados como 2, 4 ou 5
4	Área moderadamente hipointensa, homogênea, lenticular ou não-circunscrita e menor que 1,5cm no maior diâmetro
5	Semelhante ao 4 porém maior ou igual a 1,5cm no maior diâmetro ou extensão extra-prostática definida/comportamento invasivo.

Tabela 3 - Padronização das variáveis nas zonas de transição e periférica da próstata, na sequência ponderada em Difusão e mapa ADC na RMmp, de acordo com o PI-RADS v2.

ESCORE	ZONA PERIFÉRICA E ZONA DE TRANSIÇÃO
1	Difusão e mapa de ADC normais
2	Hipointensidade indistinta no ADC
3	Leve/moderada hipointensidade focal no ADC e isoíntensa/levemente hiperíntenso em alto valor de b (difusão)
4	Marcada hipointensidade focal no ADC e hiperíntensidade em alto valor de b (difusão); menor que 1,5cm no maior diâmetro
5	Semelhante ao 4 porém maior ou igual a 1,5cm no maior diâmetro, ou extensão extraprostática definida/comportamento invasivo.

Tabela 4 - Avaliação dos escores para a Zona Periférica da próstata de acordo com o PI-RADS v2.

Difusão	T2	Dinâmico	PI-RADSv2
1	1-5	1-5	1
2	1-5	1-5	2
3	1-5	-	3
3	1-5	+	4
4	1-5	1-5	4
5	1-5	1-5	5

Tabela 5 - Avaliação dos escores para a Zona Periférica da próstata de acordo com o PI-RADS v2.

T2	Difusão	Dinâmico	PI-RADSv2
1	1-5	1-5	1
2	1-5	1-5	2
3	≤ 4	1-5	3
3	5	1-5	4
4	1-5	1-5	4
5	1-5	1-5	5

Quadro 1 - Escore do PI-RADS v2 com as categorias finais e respectiva correlação com a probabilidade do câncer de próstata com significância clínica estar presente, face aos achados encontrados na RMmp.

- Categoria 1 – A probabilidade do câncer com significância clínica estar presente é muito baixa.
- Categoria 2 – A probabilidade do câncer com significância clínica estar presente é baixa.
- Categoria 3 – A probabilidade do câncer com significância clínica estar presente é indeterminada.
- Categoria 4 – A probabilidade do câncer com significância clínica estar presente é alta.
- Categoria 5 – A probabilidade do câncer com significância clínica estar presente

1.3.6 Coeficiente de Difusão Aparente (ADC)

A sequência ponderada em difusão (DWi), caracterizada pela medida do movimento das moléculas de água nos tecidos, tem se destacado no exame de RMmp, sendo considerada pelo PI-RADS v2 a sequência mais importante na avaliação da zona periférica, local de maior frequência do câncer de próstata (15). Porém, sua avaliação é qualitativa e subjetiva, dando margem a discordâncias entre os observadores, que podem ser causadas por fatores como alterações no tecido prostático subjacente, fabricantes diferentes dos aparelhos de RM e variações no tamanho do campo magnético de cada aparelho, bem como por preferências pessoais do radiologista no ajuste de imagem (15). O Coeficiente de Difusão Aparente é medido em um mapa derivado da sequência ponderada em Difusão (DWi). A possibilidade de realizar uma avaliação quantitativa poderia ser a resolução para a variabilidade inter-observador, já que os valores de ADC são mais baixos em tecidos onde há uma alta celularidade e consequente restrição à difusão da água, como por exemplo nas neoplasias. Portanto acredita-se, que quanto mais restrita a difusão, maior a correlação com a agressividade do câncer de próstata (11), contudo, a diferença entre os fabricantes dos aparelhos e as variações nos campos magnéticos permaneceriam, dificultando a comparação e avaliação multicêntrica. A utilização de uma razão quantitativa do ADC, como por exemplo a razão tumoral do ADC, calculada pelo valor do ADC no tumor dividido pelo valor do ADC no tecido normal contralateral, resultaria em um valor relativo, que teoricamente permaneceria o mesmo em qualquer aparelho de RM.

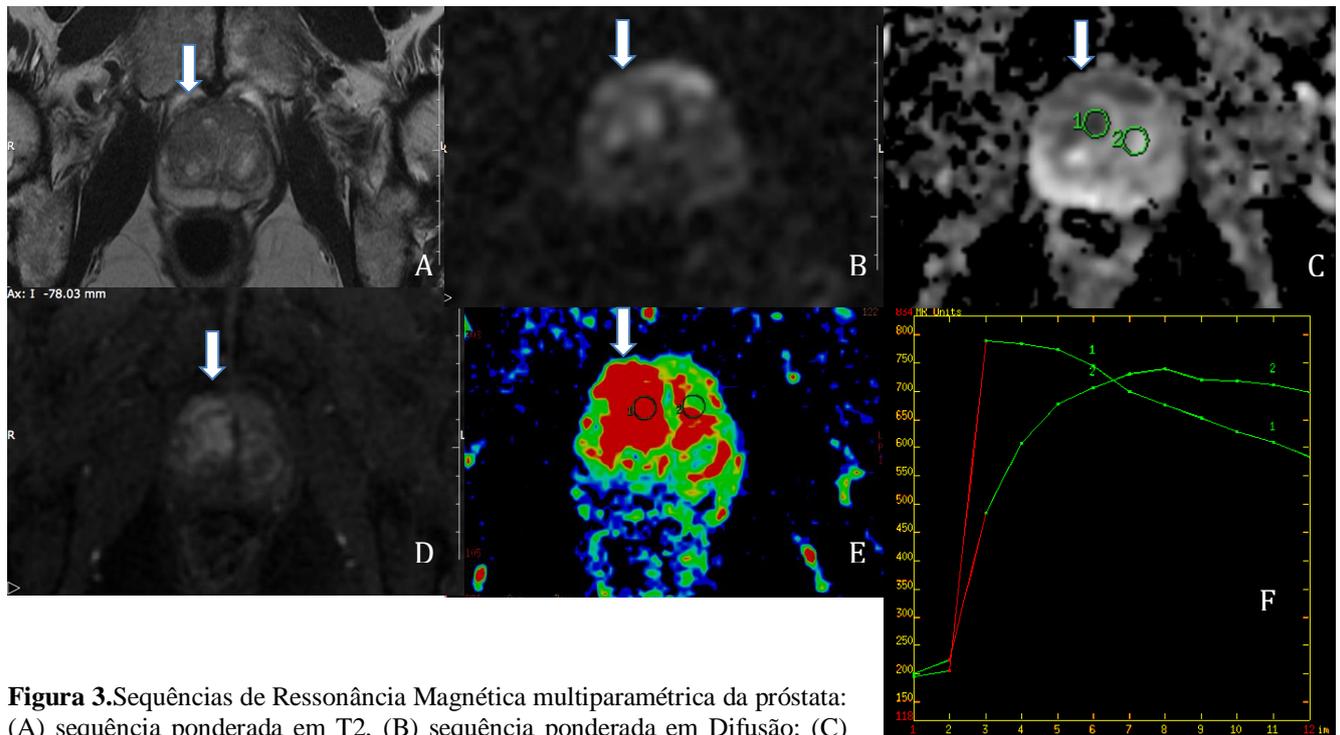


Figura 3. Sequências de Ressonância Magnética multiparamétrica da próstata: (A) sequência ponderada em T2, (B) sequência ponderada em Difusão; (C) mapa de ADC em escala de cinza, ROIs posicionados para a medida dos valores de ADC no tumor a direita e no tecido contralateral; (D) estudo dinâmico de perfusão; (E) mapa colorido da perfusão, ROIs posicionados para a avaliação da curva de impregnação, (1) tumor e (2) tecido contralateral; (F) curva de impregnação, demonstrando a diferença no padrão entre o tumor e o tecido contralateral, (1) curva em Washout e (2) curva ascendente. Seta no tumor na Zona de Transição a direita.

2 JUSTIFICATIVA

A redução do número de biópsias e tratamentos desnecessários no grupo de indivíduos com câncer de próstata de baixa agressividade é o desafio enfrentado pela medicina atualmente. Para a melhor individualização da conduta neste grupo de pacientes, alguns métodos vêm sendo testados para caracterizar de forma acurada o câncer de próstata no momento do diagnóstico e prever seu comportamento futuro. A Ressonância Magnética multiparamétrica vem demonstrando excelente sensibilidade e valor preditivo negativo, principalmente quando associada ao sistema de padronização PI-RADS v2. Porém, a especificidade e o valor preditivo positivo deste método ainda se apresentam inferiores ao esperado.

3 HIPÓTESE

A análise quantitativa do ADC (Coeficiente de Difusão Aparente), representada pelo valor do ADC e a razão tumoral do ADC, quando associada a Ressonância Magnética multiparamétrica da próstata padronizada pelo PI-RADS v2 (“*Prostate Imaging Reporting and Data System*”) aumenta a especificidade e o valor preditivo positivo no diagnóstico do câncer de próstata com significância clínica.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a associação da análise quantitativa do ADC (“Apparent Diffusion Coefficient”) à Ressonância Magnética multiparamétrica (RMmp) padronizada pelo PI-RADS v2 (“*Prostate Imaging Reporting and Data System*”, versão 2) na acurácia, especificidade e valor preditivo positivo para o diagnóstico do câncer de próstata com significância clínica.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Verificar a concordância inter e intra-observador na aplicação da escala do PI-RADS v2 na RMmp da próstata e obter um consenso entre os avaliadores.
 - Correlacionar a escala de padronização do PI-RADS v2 com o escore de Gleason determinado no estudo anatomopatológico, analisando a acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.
 - Correlacionar a escala de padronização do PI-RADS v2 associada a análise quantitativa do ADC com o escore de Gleason determinado no estudo anatomopatológico, analisando a acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.
-

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 SUJEITOS

Estudo retrospectivo realizado com pacientes do Serviço de Urologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), encaminhados para avaliação por imagem no Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (INSCER) da PUCRS, e que submetidos a RMmp (Ressonância Magnética multiparamétrica) da próstata (3 Tesla), padronizada pelo PI-RADS v2 (*“Prostate Imaging Reporting and Data System”*, versão 2) (14), no período entre 03/2013 e 03/2016. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital São Lucas/PUCRS. Uma parte destes pacientes foi avaliada previamente, por observadores diferentes do estudo atual, para a pesquisa de outros aspectos da RMmp da Próstata.

Dos 392 exames consecutivos de RMmp da próstata realizados neste período no INSCER (Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul), foram selecionados 91 pacientes com dados do estudo anatomopatológico das biópsias guiadas por ultrassonografia e/ou do material das prostatectomias e ressecções transuretrais (RTU), realizadas em nosso serviço. Pacientes submetidos previamente a RTU por alterações benignas da próstata foram mantidos no estudo, enquanto os pacientes com história clínica pregressa ou atual de terapêutica para neoplasias da pelve e portadores de próteses de quadril produtoras de artefatos ferromagnéticos foram excluídos do estudo.

5.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA DA PRÓSTATA E ANÁLISE DAS IMAGENS.

As imagens foram adquiridas em aparelho de Ressonância Magnética de 3.0 Tesla (Signa HDxt, General Electric, Milwaukee, WI), com bobina de superfície de 8 canais. O protocolo utilizado para a realização dos exames de RMmp da próstata foi o descrito na segunda versão do PI-RADS (14), já incorporado a rotina de nosso serviço, incluindo as sequências de

Difusão com altos valores de “b” (b=2000), já antes de seu lançamento oficial, devido ao contínuo aprimoramento e atualização dos protocolos utilizados em nossa instituição (14). Os exames foram acessados através do banco de dados do INSCER, e as imagens processadas em workstation da GE Medical Systems S.C.S., model number 5394794-2, AW VolumeShare 5, software AW4.6. As imagens das RMmp da próstata foram avaliadas por dois radiologistas (9 e 2 anos de experiência em Ressonância Magnética) cegados aos dados clínicos e desfechos, utilizando o protocolo de padronização do PI-RADS v2 para a análise das imagens, após breve treinamento e formulação do instrumento para coleta dos dados (Apêndice 1).

Ao final da avaliação, as categorias do PI-RADS v2 de cada avaliador foram subdivididos 3 grupos assim compostos: categorias 1 e 2 (a possibilidade de um câncer de próstata com significância clínica é muito baixa e baixa); categoria 3 (não se sabe com segurança qual será o comportamento da lesão) e as categorias 4 e 5 (a possibilidade de um câncer de próstata com significância clínica é alta e muito alta). Para os indivíduos em que houve discordância na classificação dos grupos entre os avaliadores foi realizado um consenso, com os avaliadores cegados aos dados clínicos e desfechos, bem como à classificação prévia realizada por ambos, e sendo o resultado deste consenso utilizado para as demais avaliações estatísticas.

A obtenção do valor de ADC (Apparent Diffusion Coefficient) foi realizada através do posicionamento de um ROI (region of interest) na lesão suspeita, contido inteiramente nesta, em imagem com FOV (field of view) ajustado para aproximadamente 14 mm². Nas lesões maiores, foi selecionada a área que visualmente apresentou maior restrição a difusão no mapa de ADC. Foi obtido também o valor de ADC contralateral, através de um ROI com dimensões idênticas ao utilizado sobre a lesão, posicionado em local considerado normal em todas as sequências de imagem da RMmp. A partir destes valores foi calculada a razão tumoral do ADC, que representa a relação do valor do ADC da lesão dividido pelo valor do ADC contralateral.

5.3 EXAMES DE REFERÊNCIA

A biópsia transretal guiada por ultrassonografia (BTRUS) foi realizada por um radiologista com mais de 20 anos de experiência neste procedimento, através da obtenção de 12 ou mais fragmentos, de acordo com o “*National Comprehensive Cancer Network guidelines*” (2), sendo disponibilizados dados clínicos sucintos, como o PSA e em alguns casos

a descrição breve dos achados de RMmp naqueles pacientes que submetidos previamente ao exame de imagem.

Os procedimentos de prostatectomia radical, prostatectomia suprapúbica e a ressecção transuretral (RTU) foram realizados pela equipe de urologistas do Serviço de Urologia do Hospital São Lucas, com técnicas de acordo com o protocolo do serviço e a obtenção de material para o estudo anatomopatológico.

O estudo anatomopatológico dos fragmentos das biópsias transretais guiadas por ultrassonografia e das amostras das prostatectomias e RTUs foi realizado por uma patologista especializada em uropatologia, de acordo com os critérios do ISUP (*“International Society of Urological Pathology”*) (16) e revisados durante o curso do estudo, com o conhecimento dos valores de PSA.

Os pacientes do estudo foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de câncer com significância clínica, de acordo com a conduta e/ou procedimento a que foram submetidos. Para classificar um câncer como clinicamente significativo de acordo com o estudo anatomopatológico realizado nos fragmentos obtidos nas BTRUS, definiu-se a presença de fragmento com grau de Gleason ≥ 7 (4+3 ou 3+4) em > 2 fragmentos comprometidos e/ou $> 50\%$ de comprometimento de um fragmento (17, 18). Para classificar um câncer como clinicamente significativo de acordo com as amostras das prostatectomias ou RTUs foi definida a presença de material com grau de Gleason ≥ 7 (4+3 ou 3+4) e sem evidências de extensão extraprostática (17, 18).

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou por mediana e amplitude interquartilica, enquanto as variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para avaliar a concordância inter e intra-observadores, enquanto agrupadas as categorias do PI-RADS v2 em 3: categorias 1 e 2, categoria 3 e categorias 4 e 5, foi utilizado o Coeficiente Kappa ponderado com intervalo de 95% de confiança.

Em seguida, as categorias do PI-RADS v2 foram dicotomizadas para que a categoria 3 fosse agrupada às categorias com maior probabilidade de malignidade (categorias 3, 4 e 5 do

PI-RADS v2), contra as demais categorias, consideradas com menor probabilidade de malignidade (categorias 1 e 2 do PI-RADS v2) para a realização do cálculo das propriedades diagnósticas da padronização PI-RADS v2, tais como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Como a variável passou a ser nominal, a concordância interobservador foi avaliada pelo Coeficiente Kappa sem a ponderação.

A associação da classificação do PI-RADS v2, para cada observador e para o consenso entre os observadores, com a presença ou não do câncer clinicamente significativo foi realizada através do teste qui-quadrado de Pearson, enquanto a associação entre os valores de ADC e do ADC percentual com a presença de câncer clinicamente significativo foi realizada através do Teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Para determinar as propriedades diagnósticas do PI-RADS v2, ADC e razão tumoral do ADC na predição do câncer clinicamente significativo, a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi aplicada.

Para controle de fatores confundidores, a análise multivariada de Regressão de Poisson foi utilizada, com a medida de efeito do Risco Relativo em conjunto com o intervalo de 95% de confiança. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

6 RESULTADOS

O fluxograma dos pacientes demonstrando os critérios de inclusão e exclusão, bem como a classificação dos indivíduos em presença ou ausência de câncer com significância clínica a partir do estudo anatomopatológico e em seguida a correlação deste estudo com as categorias do PI-RADS v2 obtidas no consenso entre os dois avaliadores, podem ser visualizados na Figura 1. No período de 03/2013 a 03/2016 foram realizadas 392 RMmp da próstata no INSCER/PUCRS, de pacientes encaminhados pelo Serviço de Urologia do Hospital São Lucas/PUCRS. Destes, foram incluídos no estudo 91 pacientes que preencheram adequadamente os critérios. Entre estes, 38 pacientes (41,8%) apresentaram evidências de câncer com significância clínica ao estudo anatomopatológico, respeitando-se os critérios definidos para a avaliação do material, de acordo com o método através do qual foi obtido, seja BTRUS, prostatectomia ou RTU.

Ao contrário, em 53 (58,2%) indivíduos não foram encontradas características de neoplasia de próstata com significância clínica no estudo anatomopatológico. Estes achados foram então correlacionados aos grupos de categorias do PI-RADS v2 obtidas no consenso entre os avaliadores, notando-se que 97,4% (n=37) dos indivíduos que comprovadamente apresentavam câncer de próstata agressivo foram classificados nas categorias 3, 4 e 5 do PI-RADS v2, enquanto apenas 2,6% (n=1) foram classificados nas categorias 1 e 2. Por outro lado, entre os pacientes cujo anatomopatológico não demonstrou a presença do câncer agressivo ou com significância clínica, em cerca de metade dos indivíduos (49,1%, n=26) os achados da RMmp da próstata foram classificados em categorias 3, 4 e 5 do PI-RADS v2.

As características da população incluída no estudo foram descritas na Tabela 6. Foram analisados idade, valores de PSA, valores de PSA densidade, volume da próstata, escore do PI-RADS v2, escore de Gleason, tempo entre a realização da RMmp e a BTRUS, a prostatectomia e a RTU. Em 4 dos 91 indivíduos não foi possível obter os valores do PSA próximo a realização da RMmp, portanto eles foram excluídos dos cálculos do PSA e PSA densidade.

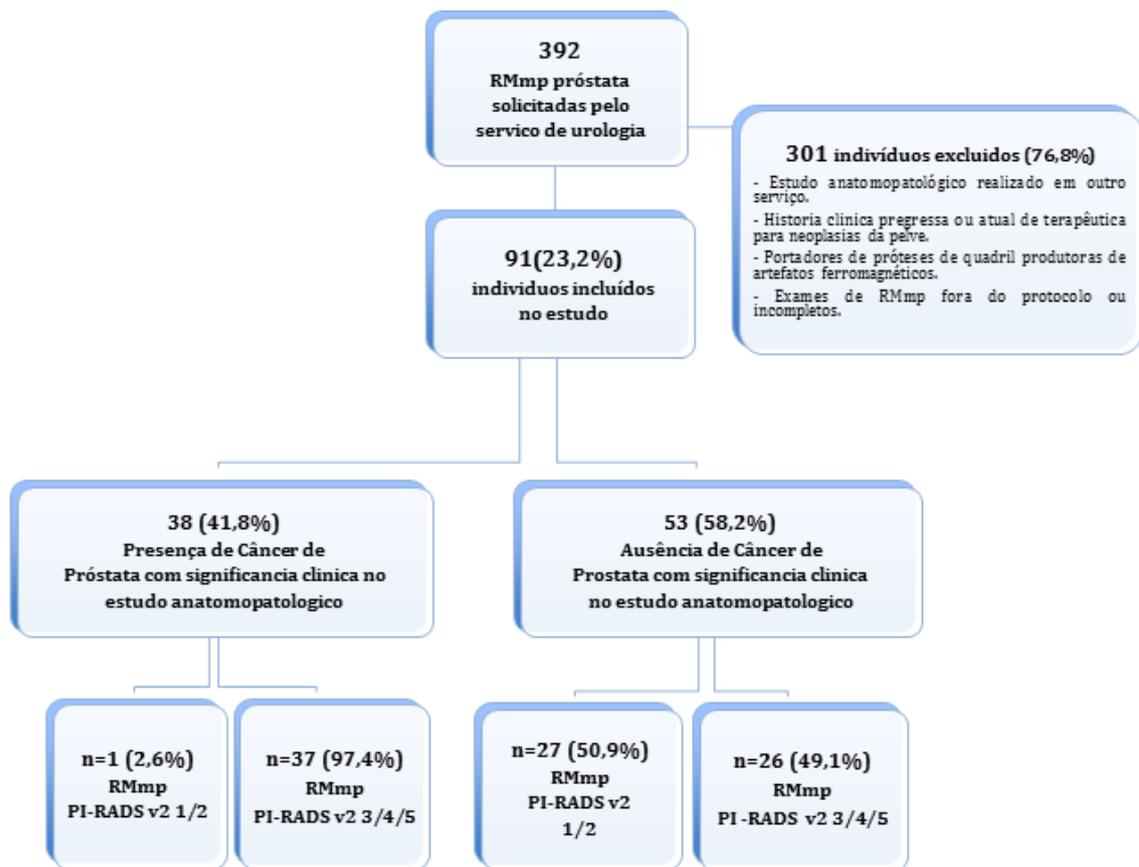


Figura 3. Fluxograma dos pacientes. RMmp = Ressonância Magnética multiparamétrica. PI-RADS v2 = “Prostate Imaging Reporting and Data System” versão 2.

Tabela 6 - Características dos pacientes.

Variável	n	Estatística descritiva
Idade – média ± DP [min-max]	91	64,4 ± 8,2 anos [47-90]
PSA – mediana (P25 – P75) [min-max]	87	5,7 ng/mL (3,9 – 8,3) [0,37 – 31]
PSA densidade – mediana (P25 – P75) [min-max]	87	0,12 ng/mL/cc (0,07 – 0,18) [0,01 – 1,06]
Volume da próstata – mediana (P25 – P75) [min-max]	91	50,0 ml (33,9-66,0) [17 – 227]
PI-RADS v2 escore – n(%)	91	
1/2		28 (30,8%)
3		10 (11,0%)
4/5		53 (58,2%)
Gleason escore – n(%)	91	
<7		59 (64,8%)
≥ 7		32 (35,2%)
Tempo entre a RM e a realização de biopsia – mediana (P25 – P75) [min-max]	44	1,6 meses (0,8 – 8,4) [0,1 – 85,3]
Tempo entre a RM e a realização de prostatectomia – mediana (P25 – P75) [min-max]	39	2,3 meses (1,4 – 4,7) [0,7 – 12,3]
Tempo entre a RM e a realização de RTU – mediana (P25 – P75) [min-max]	8	8,1 meses (5,0 – 14,6) [2,9 – 27,1]

DP = Desvio padrão. Min = valor mínimo. Max = valor máximo. P25 = percentil 25. P75 = percentil 75. PSA = “Prostate Specific Antigen”. PI-RADS v2 = “Prostate Imaging Reporting and Data System”. RTU = ressecção transuretral.

As imagens da RMmp da próstata padronizadas pelo escore PI-RADS v2 após a avaliação de cada observador, foram agrupadas em categorias 1 e 2; categoria 3 e categorias 4 e 5, e foram então submetidas a análise de concordância interobservador, obtendo-se um coeficiente de kappa ponderado de 0,56, considerado moderado, e concordância geral de 73,6%. Foi realizada também a avaliação interobservador após o agrupamento da categoria 3 com as categorias 4 e 5, obtendo-se um resultado semelhante, com valor do kappa ponderado de 0,55. Optou-se por agrupar a categoria 3 do PI-RADS versão 2 às categorias 4 e 5 para as análises estatísticas, pois acreditamos que desta forma, a chance de um câncer com significância clínica não ser detectado é muito menor.

Tabela 7 - Análise de concordância dos avaliadores na classificação pelo escore do PI-RADS versão 2.

Análise de concordância	Classificação PI-RADS v 2.0			Concordância geral	Coeficiente Kappa Ponderado (IC 95%)	
	Avaliador 1	Avaliador 2				
Interobservadores^a						
	Avaliador 1	Avaliador 2				
		1/2	3	4/5		
	1/2	16 (57,1)	0 (0,0)	4 (7,4)	73,6%	0,56 (0,40 – 0,72)
	3	5 (17,9)	5 (55,6)	4 (7,4)		
	4/5	7 (25,0)	4 (44,4)	46 (85,2)		
Interobservadores^b						
	Avaliador 1	Avaliador 2				
		1/2	3/4/5			
	1/2	16 (57,1)	4 (6,3)		82,4%	0,55 (0,36 – 0,74)
	3/4/5	12 (42,9)	59 (93,7)			
Intra-observador^c						
	Avaliador 1					
		1/2	3	4/5		
	1/2	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	88,9%	0,85 (0,56 – 1,00)
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)		
	4/5	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (85,7)		
	Avaliador 2					
		1/2	3	4/5		
	1/2	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	77,8%	0,59 (-0,03 – 1,00)
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)		
	4/5	0 (0,0)	1 (100)	6 (85,7)		

^a Amostra de 91 pacientes agrupados em categorias 1+2, 3 e 4+5 da segunda versão do “Prostate Imaging Reporting and Data System” (PI-RADS v2).

^b Amostra de 91 pacientes agrupados em categorias 1+2 e 3+4+5 da segunda versão do PI-RADS v2.

^c Subamostra de 9 pacientes.

Após a seleção aleatória de 9 exames de RMmp para reavaliação, de forma individual, sem o conhecimento dos dados clínicos e desfechos, e cegados aos resultados da primeira avaliação de ambos, foi realizada a avaliação intra-observador, observando-se um coeficiente de kappa ponderado de 0,85, considerado substancial, e uma concordância geral de 88,9% para o avaliador 1; e um kappa ponderado de 0,59 (moderado) e concordância geral de 77,8% para o avaliador 2, como pode ser observado na Tabela 7.

As categorias PI-RADS v2 dos exames de RMmp de cada avaliador, bem como as categorias finais após o consenso entre os avaliadores, foram divididas em dois grupos, sendo um composto pelas categorias 1 e 2 do PI-RADSv2, as quais apresentam muito baixa ou baixa probabilidade de um câncer com significância clínica estar presente, e o outro composto pelas categorias 3, 4 e 5 do PI-RADS v2, cuja probabilidade de um câncer com significância estar presente vai de indeterminada a muito alta, de acordo com os achados de imagem.

Os resultados do estudo anatomopatológico, por sua vez, foram divididos de acordo com a presença ou ausência de câncer com significância clínica. Nos casos em que o anatomopatológico da BTRUS e da prostatectomia foram realizados em nosso serviço, e houve discordância entre os resultados encontrados, fato que ocorreu em 3 indivíduos (dois indivíduos apresentaram “*upgrade*” e um apresentou “*downgrade*” nas amostras da prostatectomia em relação aos fragmentos de BTRUS), o resultado anatomopatológico da prostatectomia radical foi considerado o padrão para os testes estatísticos.

Tabela 8 - Associação entre o escore* do PI-RADS v2 e a presença de câncer de próstata com significância clínica.

	PI-RADSv2	Anatomopatológico							p-valor
		CaPscp (n=38)	CaPcsa (n=53)	A	S	E	VPP	VPN	
Avaliador 1	1/2	0 (0,0)	20 (37,7)	63,7%	100%	37,7%	53,5%	100%	<0,001
	3/4/5	38 (100)	33 (62,3)						
Avaliador 2	1/2	2 (5,3)	26 (49,1)	79,1%	94,7%	49,1%	57,1%	92,9%	<0,001
	3/4/5	36 (94,7)	27 (50,9)						
Consenso	1/2	1 (2,6)	27 (50,9)	70,3%	97,4%	50,9%	58,7%	96,4%	<0,001
	3/4/5	37 (97,4)	26 (49,1)						

* Escore do PI-RADS v2 dicotomizado em categorias 1/2 e 3/4/5. CaPscp = Câncer de próstata com significância clínica presente. CaPcsa = Câncer de próstata com significância clínica ausente. A = Acurácia. S = Sensibilidade. E= Especificidade. VPP = Valor Preditivo Positivo. VPN = Valor Preditivo Negativo.

A associação entre estes grupos do PI-RADS v2 de cada avaliador e do consenso versus a presença ou não de câncer com significância clínica no estudo anatomopatológico foi significativa ($p < 0,001$) para todos, com sensibilidade entre 100% e 97,4% para o avaliador 1 e o consenso, respectivamente, e valor preditivo negativo entre 100% e 96,4% para o avaliador 1 e o consenso, conforme descritos na tabela 8. Enquanto a especificidade variou entre 37,7% e 50,9% para o avaliador 1 e o consenso, respectivamente, e o valor preditivo positivo entre 53,5% e 58,7%.

A curva ROC (“Receiver-operator characteristic curve”) com o escore do PI-RADS v2 do consenso demonstrou uma AUC (“Area Under the Curve”) de 0,84, com intervalo de confiança de 95% (0,76 – 0,92), e com o ponto de corte PI-RADS v2 < 4 exibindo sensibilidade de 94,7%, especificidade de 67,9%, valor preditivo positivo de 67,9% e valor preditivo negativo de 94,7%. Observando-se um aumento na sensibilidade e valor preditivo negativo quando o ponto de corte passa a ser PI-RADS v2 < 3 , a custo de uma redução na especificidade e valor preditivo positivo (Figura 4, tabela 9).

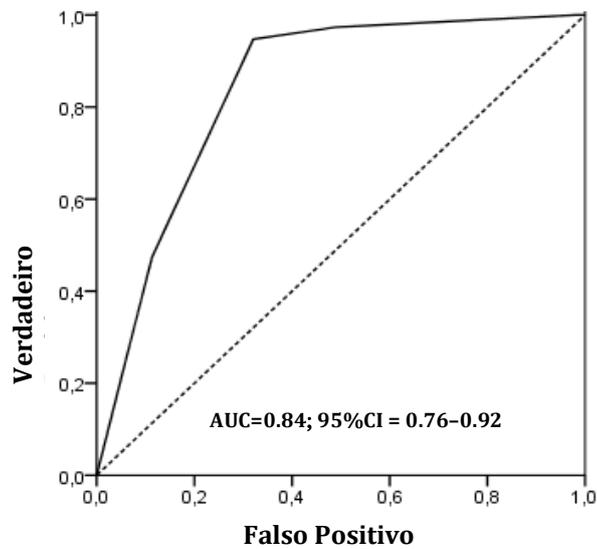


Figure 4. Escore PI-RADSv2 do consenso versus a presença de câncer com significância clínica no estudo anatomopatológico. “Receiver-operator characteristic curve” (ROC), “Area Under the Curve” (AUC) com 95% intervalo de confiança (CI).

Tabela 9 - Propriedades diagnosticas do PI-RADSv2 vs ponto de corte por categoria.

PI-RADS v2 pontos de corte	Sensibilidade % (95% CI)	Especificidade % (95% CI)	Valor Preditivo Positivo % (95% CI)	Valor Preditivo Negativo % (95% CI)
<2	100 (100 – 100)	1.9 (0 – 5.6)	42.2 (32 – 52.4)	100 (100 – 100)
<3	97.4 (92.4 – 100)	50.9 (37.4 – 64.4)	58.7 (46.5 – 70.9)	96.4 (89.5 – 100)
<4	94.7 (87.6 – 100)	67.9 (55.3 – 80.5)	67.9 (55.3 – 80.5)	94.7 (87.6 – 100)
<5	47.4 (31.5 – 63.3)	88.7 (80.2 – 97.2)	75 (57.7 – 92.3)	70.1 (59.1 – 81.1)

Tabela 10 - Associação entre os valores de ADC e ADC percentual com o câncer clinicamente significativo.

Variáveis	ADC mediana (P25-P75)	ADC (%) mediana (P25-P75)
Presença de câncer com significância clínica		
Sim	0,00075 (0,00064-0,00079)	0,56 (0,49-0,65)
Não	0,00088 (0,00079-0,00099)	0,68 (0,61-0,78)
p^a	<0,001	<0,001

ADC = *Apparent Diffusion Coefficient*. ADC percentual = ADC% = ADC da lesão /ADC normal contralateral. ^aTeste U de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Quando os valores do ADC (“*Apparent Diffusion Coefficient*”) foram correlacionados a presença ou não de câncer clinicamente significativo, observou-se uma mediana de $0,75 \times 10^{-3}$ mm²/s para os achados relacionados a presença do câncer com significância clínica, com percentis 25 e 75 variando entre $0,64 \times 10^{-3}$ mm²/s e $0,79 \times 10^{-3}$ mm²/s, enquanto a mediana dos valores de ADC encontrada para os achados não relacionados ao câncer com significância clínica foi de $0,88 \times 10^{-3}$ mm²/s, com os percentis 25 e 75 variando entre $0,79 \times 10^{-3}$ mm²/s e $0,99 \times 10^{-3}$ mm²/s. Por sua vez, a correlação da razão tumoral do ADC com os achados de câncer de próstata com significância clínica também demonstrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,001$), com mediana de 0,56 para a presença de câncer com significância clínica, percentis 25 e 75 de 0,49 e 0,65, respectivamente, e mediana de 0,68 para a ausência de câncer com significância clínica, percentis 25 e 75 correspondendo a 0,61 e 0,78, respectivamente (Tabela 10).

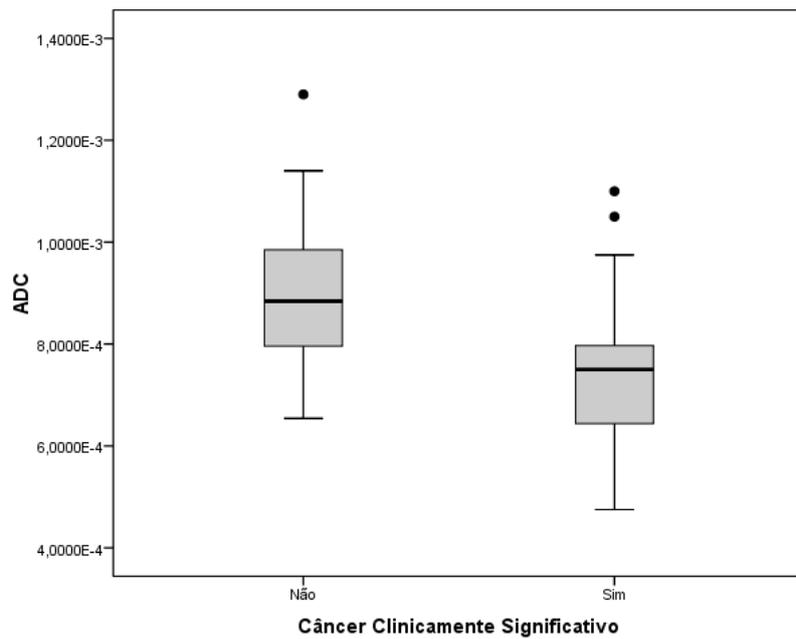


Figura 5. Valores de ADC de acordo com a presença ou não de câncer clinicamente significativo.

O Boxplot dos valores de ADC quando correlacionados a presença ou não de câncer com significância clínica demonstram que em mais de 75% dos indivíduos com câncer clinicamente significativo os valores de ADC se apresentam abaixo de $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, enquanto em cerca de 75% dos indivíduos sem o câncer clinicamente significativo apresentam os valores de ADC apresentam-se acima de $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Figura 5).

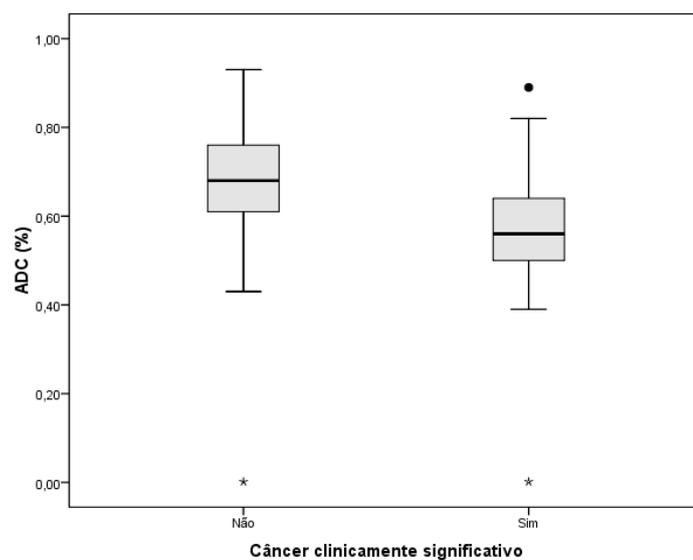


Figura 6. Valores da razão tumoral do ADC (ADC%) de acordo com a presença ou não de câncer clinicamente significativo.

Quando avaliamos o gráfico (boxplot) dos valores da razão tumoral do ADC, ou seja, a relação ADC da lesão/ADC contralateral em tecido normal, com a presença ou não de câncer com significância clínica, observa-se uma sobreposição entre os valores aproximados de 0,60 e 0,70, onde a especificidade é reduzida (Figura 6).

A curva ROC para os valores de ADC e a razão do ADC tumoral, apresentou AUC de 0,81 e 0,76, respectivamente, com pontos de corte $<0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $<0,62$, e exibindo sensibilidade e especificidade de 77,8% e 73,0% para os valores de ADC com este ponto de corte bem como sensibilidade e especificidade de 75,0% e 67,6% para os valores da razão tumoral do ADC (Figura 7, tabela 11).

Tabela 11 - Sensibilidade e especificidade do ADC e da razão tumoral do ADC (ADC%) de acordo com o ponto de corte selecionado e AUC.

Variáveis	AUC	IC 95%	Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade
ADC	0,81	0,71 – 0,91	$<0,000795 \text{ mm}^2/\text{s}$	77,8%	73,0%
ADC (%)	0,76	0,64 – 0,87	$<0,62$	75,0%	67,6%

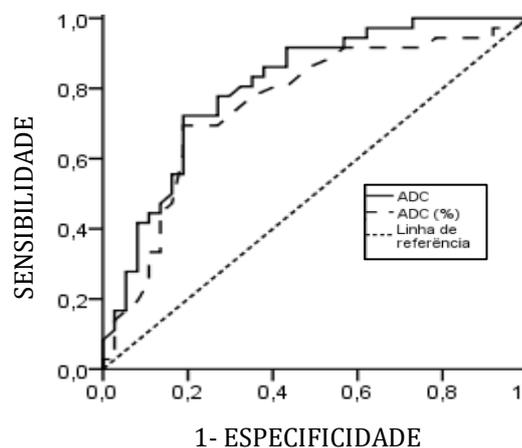


Figure 7. ADC e razão do ADC tumoral (ADC%) versus a presença de câncer com significância clínica na patologia. “Receiver-operator characteristic curve” (ROC), “area under the curve” (AUC), com 95% CI (intervalo de confiança).

A análise multivariada com correção dos fatores confundidores demonstrou que as categorias 4 e 5 do PI-RADS v2, bem como o ADC e a razão tumoral do ADC permaneceram associados estatisticamente com o câncer com significância clínica, valores de p de 0,039, 0,027

Resultados

e 0,038, respectivamente, enquanto as categorias 1 e 2 e a categoria 3 do PI-RADS v2, bem como os valores de PSA e do PSA/Volume (PSA densidade) não apresentaram correlação estatisticamente significativa com a presença de câncer com significância clínica na análise multivariada.

A classificação nas categorias 4/5 do PI-RADS v2 aumentam em cerca de 7,3 vezes a chance do câncer com significância clínica estar presente, apresentando-se como o fator com maior associação entre os estudados, enquanto o ADC e a razão tumoral do ADC, aumentam em cerca de 1,9 vezes e 1,7 vezes, respectivamente, a possibilidade do câncer agressivo da próstata estar presente, quando utilizados os pontos de corte de $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para os valores de ADC e 0,62 para a razão tumoral do ADC (Tabela 12).

Tabela 12 - Análise Multivariada com avaliação dos fatores independentemente associados ao câncer de próstata com significância clínica.

Variáveis	RR (IC 95%)	p
PI-RADSV2		
Categorias 1/2	1,00	—
Categoria 3	1,39 (0,11 – 18,3)	0,804
Categorias 4/5	7,34 (1,10 – 48,9)	0,039
ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) $<0,795$	1,94 (1,08 – 3,50)	0,027
ADC (razão tumoral) $<0,62$	1,70 (1,03 – 2,81)	0,038
PSA/Volume (ng/mL/cc)	2,25 (0,78 – 6,46)	0,133
PSA (ng/mL)	0,97 (0,92 – 1,03)	0,301

PI-RADS v2 = *Prostate Imaging Reporting and Data System* versão 2. ADC = *“Apparent Diffusion Coefficient”*. PSA = *“Prostate Specific Antigen”*. PSA/Volume = PSAd (PSA densidade).

E para avaliar o impacto da associação do valor do ADC ou da razão tumoral do ADC ao escore PI-RADSV2 na predição do câncer de próstata com significância clínica, foram avaliadas as características diagnósticas do escore PI-RADS v2 categorias 3, 4 e 5 ou valores de ADC e razão tumoral do ADC, estes com ponto de corte de $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e 0,62, respectivamente, encontrando-se sensibilidade e valor preditivo negativo de 100% para ambos, contudo a especificidade e o valor preditivo positivo de 30,8% e 50,8% para o PI-RADS v2 3, 4 e 5 ou ADC, e de 23,7% e 56,7% para o PI-RADSV2 3, 4 e 5 ou razão tumoral do ADC. Ao

Resultados

realizarmos a associação dos fatores, observamos uma redução da sensibilidade e VPN para as categorias do PI-RADS v2 3, 4 e 5 e ADC, 70,3% e 80,4%, respectivamente, e para as categorias do PI-RADS v2 3, 4 e 5 e razão tumoral do ADC, 64,9% e 77,6%, por outro lado, a especificidade e o valor preditivo positivo apresentaram um aumento considerável, sendo de 84,9% e 76,5% para as categorias do PI-RADS v2 3, 4 e 5 associadas ao valor de ADC, e 86,5% e 77,4%, para as categorias do PI-RADS v2 3, 4 e 5 associadas a razão tumoral do ADC (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13 - Associação da classificação do PI-RADS v2 e ADC na predição de câncer de próstata com significância clínica

Associações	Acurácia	S	E	VPP	VPN
PI RADS 3/4/5 ou ADC <0,000795 mm ² /s	64,9%	100%	30,8%	58,5%	100%
PI RADS 3/4/5 ou razão tumoral do ADC <0,62	61,8%	100%	23,7%	56,7%	100%
PI RADS 4/5 ou ADC <0,000795 mm ² /s	72,7%	97,4%	48,7%	64,9%	95,0%
PI RADS 4/5 ou razão tumoral do ADC <0,62	71,1%	97,4%	44,7%	63,8%	94,4%

Tabela 14 - Associação da classificação do PI-RADS v2 e ADC na predição do câncer de próstata com significância clínica

Associações	Acurácia	S	E	VPP	VPN
PI RADS 3/4/5 e ADC <0,000795 mm ² /s	78,9%	70,3%	84,9%	76,5%	80,4%
PI RADS 3/4/5 e razão do ADC tumoral <0,62	77,5%	64,9%	86,5%	77,4%	77,6%
PI RADS 4/5 e ADC <0,000795 mm ² /s	81,1%	70,3%	88,7%	81,3%	81,0%
PI RADS 4/5 e razão do ADC tumoral <0,62	78,7%	64,9%	88,5%	80,0%	78,0%

7 DISCUSSÃO

A análise dos resultados iniciais, como demonstrado em estudos prévios, evidenciou o alto valor preditivo negativo da RMmp padronizada pelo PI-RADS v2 para o câncer de próstata com significância clínica, ou seja, quando um exame de RMmp da próstata for classificado nas categorias 1 ou 2 do PI-RADSv2, é possível excluir com certo grau de segurança a presença de um câncer com significância clínica na próstata, pois a chance deste estar presente em uma BTRUS é de apenas 3% (19). Por outro lado, a RMmp da próstata padronizada pelo PI-RADS v2 ainda vem demonstrando uma baixa especificidade e um baixo valor preditivo positivo, sendo identificado um número relevante de falso positivos, especialmente na categoria 3 do PI-RADS v2, face as características duvidosas de imagem. É de extrema relevância, observar que a associação da RMmp padronizada pelo PI-RADS v2 à análise quantitativa do ADC, atualmente não incluído na classificação do PI-RADS v2, demonstrou um relevante aumento da especificidade e do valor preditivo positivo na detecção do câncer de próstata com significância clínica.

A concordância interobservadores para o PI-RADS v2 encontrada no presente estudo foi moderada, com kappa ponderado de 0,55, quando agrupados em categorias 1 + 2, categoria 3 e categorias 4 + 5; e kappa ponderado de 0,56, após adicionarmos a categoria 3 às categorias 4 + 5 do PI-RADS v2, na tentativa de reduzir os resultados falso negativos para o câncer clinicamente significante (Tabela 7). Achados semelhantes para a concordância interobservadores foram descritos por Baldisseroto et col. (20) em uma amostra com 54 indivíduos, onde o kappa ponderado foi de 0,53, e superiores aos encontrados por Zhao et col. (21), cujo kappa ponderado encontrado foi de 0,47 para a concordância interobservador numa série de 372 pacientes. Em relação a concordância intra-observador, foram encontrados kappa ponderado de 0,85 para o avaliador 1 e 0,59 para o avaliador 2, podendo a diferença ser reflexo do tempo de experiência de cada observador, reforçando a ideia de que a padronização na interpretação das imagens e sua reprodutibilidade estão relacionadas a um treinamento que pode ser otimizado pela experiência individual.

Ao avaliarmos a presença do câncer com significância clínica versus o consenso entre os avaliadores para a classificação do PI-RADS v2 (com a categoria 3 somada as categorias 4 e 5) foram encontrados valores de sensibilidade e valor preditivo negativo de 97,4% e 96,4%, respectivamente, com $p < 0,001$ (Tabela 8). No estudo de Washino e col. (22), ao utilizar o PI-RADS v2 ≥ 3 como ponto de corte, os achados para a sensibilidade e valor preditivo negativo foram respectivamente, 85% e 84%, porém com especificidade e valor preditivo positivo superiores ao presente estudo, e ao associar o PSA densidade (valor do PSA sérico sobre o volume da próstata) as categorias PI-RADS v2, foi descrito que as categorias 3, 4 e 5 em um indivíduo cujo valor do PSA densidade é igual ou superior a 0,30 ng/mL/mL, apresentam uma sensibilidade de até 97% na detecção do câncer com significância clínica, diferentemente do encontrado em nosso estudo, onde a análise multivariada não demonstrou correlação estatisticamente significativa entre o valor do PSA densidade (PSA/volume) na detecção do câncer com significância clínica ($p = 0,133$, Tabela 7).

Ahmed and the PROMIS study group, ao correlacionar a RMmp da próstata com a “*template prostate mapping biopsy*”, técnica de biópsia que obtém amostras a cada 5mm da próstata, encontraram uma sensibilidade e um valor preditivo negativo de 87% e 72%, respectivamente, maior que o encontrado com a BTRUS versus a “*template prostate mapping biopsy*”, utilizando uma escala Likert-like diferente do PI-RADS v2 e considerando clinicamente significante lesões com Gleason $\geq 3+4$ ou comprometimento ≥ 4 mm de comprimento do fragmento biopsiado (13). Os achados do PROMIS study group (13) tem importância, especialmente pelo número de indivíduos estudados ($n=576$) e pelo delineamento prospectivo do estudo, e reforçam a teoria da utilização da RMmp da próstata como método de triagem para o câncer com significância clínica. Assim, ao correlacionarmos com os resultados encontrados no presente estudo, podemos inferir que a RMmp padronizada pelo PI-RADS v2, poderia apresentar resultados ainda mais robustos.

Entre os mais relevantes achados do presente estudo, destaca-se a forte correlação do valor do ADC e a razão tumoral do ADC com a presença de câncer de próstata com significância clínica, demonstrando o potencial destes como fatores de predição para o câncer agressivo, assim como descrito por Henderson e col. (11), que demonstrou uma associação entre os baixos valores de ADC e o câncer com significância clínica em pacientes durante o acompanhamento da vigilância ativa, sugerindo que em pacientes cujo valor de ADC permaneça fora do espectro do câncer agressivo durante a vigilância ativa, a repetição das biópsias poderia ser evitada.

Observou-se ainda que a associação do ADC quantitativo ou da razão tumoral do ADC à classificação do PI-RADS v2 categorias 3, 4 e 5, ou categorias 4 e 5, aumenta a especificidade e valor preditivo positivo para o câncer com significância clínica (84,9% e 76,5% para a associação com o ADC ou 86,5% e 77,4% para a associação com a razão tumoral do ADC; versus 50,9% e 59,7% para as categorias do PI-RADS v2 isoladamente). Desta forma, o uso do ADC quantitativo ou da razão tumoral do ADC poderia ser aplicado como uma ferramenta no auxílio dos casos duvidosos, quando a classificação do PI-RADS v2 não indica claramente a natureza da lesão, como alguns casos classificados na categoria 3.

Além disso, a utilização da razão tumoral do ADC pode se impor como uma solução para a utilização do valor de ADC nos diferentes aparelhos de ressonância magnética de fabricantes diversos, cuja variação dos resultados dificulta a aplicação desta ferramenta no diagnóstico do câncer de próstata. A princípio, o valor de ADC na lesão e o valor de ADC no tecido normal contralateral, manteriam a mesma relação entre eles, proporcional, não importando o aparelho no qual foram realizados. Park e col. (15) descreveu que a análise quantitativa da razão do ADC (ADC do tecido normal dividido pelo ADC da lesão) com valor superior a 1.3 estaria associada ao score da difusão DWI ≥ 4 , facilitando a detecção do câncer com significância clínica. Diferentemente, no presente estudo, foi realizado o cálculo da associação do PI-RADS v2 com os valores de ADC ou razão tumoral do ADC (ADC do tumor dividido pelo ADC do tecido normal contralateral) para a predição do câncer com significância clínica, observando-se um aumento considerável da especificidade e do valor preditivo positivo, que pode vir a ser empregada nos indivíduos com características de imagem questionáveis.

Sobre as limitações do estudo, pode-se descrever o aspecto retrospectivo da pesquisa e o viés de seleção. Além disso, a realização de exames e procedimentos fora da instituição, reduziu o número de indivíduos incluídos no estudo. Merece ainda considerar a pouca experiência dos observadores, que apesar disto, apresentaram um bom resultado nas avaliações inter e intra-observadores, bem como quando comparados aos anatomopatológicos, inferindo que resultados ainda mais promissores poderão ser alcançados com o aumento da experiência. Quanto a medida do ADC, ao posicionar o ROI (*“Region of Interest”*) no tecido contralateral, deve-se considerar a possibilidade de alterações discretas do parênquima, como a presença de hiperplasia prostática benigna ou de prostatites, estarem presentes. Podemos ainda descrever como limitação do estudo a utilização de ambos, fragmentos das BTRUS e material de prostatectomias e RTUs como padrão de referência, contudo, foram utilizados critérios bem sedimentados da literatura para definição do câncer com significância clínica para cada método.

Deve-se ainda considerar como fator limitante, que o estudo anatomopatológico no serviço é realizado com cortes regionais, e não do diâmetro total da próstata.

Em conclusão, a RMmp padronizada pelo PI-RADS v2 apresenta acurácia na detecção do câncer clinicamente significante da próstata, e a associação do ADC quantitativo aumenta a especificidade e o valor preditivo positivo na detecção deste câncer. Estudos prospectivos em uma população maior devem ser realizados para confirmação destes achados, especialmente na utilização desta associação para os casos duvidosos, como a categoria 3 do PI-RADS v2.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Estimated cancer incidence [Available from: WHO. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012. Disponível em: < <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> >.
 2. National Comprehensive Cancer Network, Prostate Cancer Early detection. 2017.
 3. INCA. Incidência de câncer no Brasil. Estimativa 2016. [Internet]. [cited 03/05/2017]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR>.
 4. Stamey TA. Localized Prostate Cancer. *CANCER Supplement* 1993;71(3).
 5. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol.* 1954;68(2):603-16.
 6. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer.* 1969;23(1):24-34.
 7. Leapman MS, Carroll PR. What is the best way not to treat prostate cancer? *Urol Oncol.* 2017;35(2):42-50.
 8. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016;69(1):16-40.
 9. Ankerst DP, Till C, Boeck A, Goodman P, Tangen CM, Feng Z, et al. The impact of prostate volume, number of biopsy cores and American Urological Association symptom score on the sensitivity of cancer detection using the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator. *J Urol.* 2013;190(1):70-6.
 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Prostate Cancer. 2017.
 11. Henderson DR, de Souza NM, Thomas K, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA, et al. Nine-year Follow-up for a Study of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in a Prospective Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *Eur Urol.* 2016;69(6):1028-33.
 12. de Rooij M, Crienen S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JP. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *Eur Urol.* 2014;66(3):430-6.
 13. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet.* 2017.
-

14. PI-RADS version 2 Prostate Imaging – Reporting and Data System.
 15. Park SY, Shin SJ, Jung DC, Cho NH, Choi YD, Rha KH, et al. PI-RADS version 2: quantitative analysis aids reliable interpretation of diffusion-weighted imaging for prostate cancer. *Eur Radiol*. 2016.
 16. Epstein JI. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2014;40(2).
 17. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-37.
 18. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2185-90.
 19. Lu AJ, Syed JS, Nguyen KA, Nawaf CB, Rosoff J, Spektor M, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate Predicts Absence of Clinically Significant Prostate Cancer on 12-Core Template Prostate Biopsy. *Urology*. 2017;105:118-22.
 20. Baldisserotto M, Neto EJ, Carvalhal G, de Toledo AF, de Almeida CM, Cairoli CE, et al. Validation of PI-RADS v.2 for prostate cancer diagnosis with MRI at 3T using an external phased-array coil. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2016;44(5):1354-9.
 21. Zhao C, Gao G, Fang D, Li F, Yang X, Wang H, et al. The efficiency of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) using PI-RADS Version 2 in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Clin Imaging*. 2016;40(5):885-8.
 22. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of PI-RADS score and PSA density predicts biopsy outcome in biopsy naive patients. *BJU Int*. 2016.
 23. Germino JC, Elmore JG, Carlos RC, Lee CI. Imaging-based screening: maximizing benefits and minimizing harms. *Clinical imaging*. 2016;40(2):339-43.
 24. Quon JS, Moosavi B, Khanna M, Flood TA, Lim CS, Schieda N. False positive and false negative diagnoses of prostate cancer at multi-parametric prostate MRI in active surveillance. *Insights into imaging*. 2015;6(4):449-63.
 25. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. *BJU international*. 2017;119(2):225-33.
 26. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Seminars in oncology*. 2017;44(1):47-56.
 27. PI-RADS version 2. Prostate Imaging – Reporting and Data System.
-

28. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
 29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Early Detection. Version 2.2016.
 30. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815-22.
 31. Park SY, Shin SJ, Jung DC, Cho NH, Choi YD, Rha KH, et al. PI-RADS version 2: quantitative analysis aids reliable interpretation of diffusion-weighted imaging for prostate cancer. *European radiology*. 2017;27(7):2776-83.
-

APÊNDICE

APÊNDICE 1 - FICHA PARA COLETA DE DADOS (PARTE 1)

NOME:		DATA:					
PI RADS V2							
LESÃO INDEX	tamanho:	ADC lesão:			ADC contralateral:		
<p>DWI ZP ou ZT</p> <p>1. DWi e ADC normais</p> <p>2. Hipointensidade indistinta no ADC</p> <p>3. Leve/moderada hipointensidade focal no ADC e isointensidade/leve hiperintensidade em alto valor de b (DWi)</p> <p>4. Marcada hipointensidade focal no ADC e hiperintensidade em alto valor de b (DWi); menor que 1,5cm no maior diâmetro</p> <p>5. Semelhante ao 4 porém maior ou igual a 1,5cm, ou extensão extraprostática definida/comportamento invasivo.</p>							
<p>T2</p> <p>Zona Periférica</p> <p>1. Sinal hiperintenso e homogêneo</p> <p>2. Hipointensidade linear ou "wedge-shape" ou leve hipointensidade difusa, usualmente com margens indistintas</p> <p>3. Intensidade de sinal heterogênea, ou não circunscrita, arredondada, hipointensidade moderada Outros não classificados como 2, 4 ou 5</p> <p>4. Foco/massa moderadamente hipointenso, homogêneo, circunscrito, confinado a próstata, menor que 1,5cm</p> <p>5. Semelhante ao anterior porém maior ou igual a 1,5cm ou extensão extra-prostática definida/comportamento invasivo</p> <p>Zona de Transição</p> <p>1. Sinal intermediário homogêneo</p> <p>2. Nódulo encapsulado, circunscrito, hipointenso ou heterogêneo (HPB)</p> <p>3. Sinal heterogêneo com margens obscurecidas Outros não classificados como 2, 4 ou 5</p> <p>4. Área moderadamente hipointensa, homogênea, lenticular ou não-circunscrita e menor que 1,5cm</p> <p>5. Semelhante ao 4 porém maior ou igual a 1,5cm ou extensão extraprostática definida/comportamento invasivo.</p>							
DCE	POS	NEG					
SEQUÊNCIA DOMINANTE	T2	DWI					
PI RADS V2 FINAL	1	2	3	4	5		
SEGMENTO OU REGIÃO	BASE	PzAD	PZplD	ASD	TZaD	TZpD	CZD
		PzAE	PZplE	ASE	TZaE	TZpE	CZE
	1/3 MED	PzAD	PZplD	PZpmD	ASD	TZaD	TZpD
		PzAE	PZplE	PZpmE	ASE	TZaE	TZpE
	APICE	PzAD	PZplD	PZpmD	ASD	TZaD	TZpD
	PzAE	PZplE	PZpmE	ASE	TZaE	TZpE	
LESÃO 2	tamanho:	ADC lesão:			ADC contralateral:		
<p>DWI ZP ou ZT</p> <p>1. DWi e ADC normais</p> <p>2. Hipointensidade indistinta no ADC</p> <p>3. Leve/moderada hipointensidade focal no ADC e isointensidade/leve hiperintensidade em alto valor de b (DWi)</p> <p>4. Marcada hipointensidade focal no ADC e hiperintensidade em alto valor de b (DWi); menor que 1,5cm no maior diâmetro</p> <p>5. Semelhante ao 4 porém maior ou igual a 1,5cm, ou extensão extraprostática definida/comportamento invasivo.</p>							
<p>T2</p> <p>Zona Periférica</p> <p>1. Sinal hiperintenso e homogêneo</p> <p>2. Hipointensidade linear ou "wedge-shape" ou leve hipointensidade difusa, usualmente com margens indistintas</p> <p>3. Intensidade de sinal heterogênea, ou não circunscrita, arredondada, hipointensidade moderada Outros não classificados como 2, 4 ou 5</p> <p>4. Foco/massa moderadamente hipointenso, homogêneo, circunscrito, confinado a próstata, menor que 1,5cm</p> <p>5. Semelhante ao anterior porém maior ou igual a 1,5cm ou extensão extra-prostática definida/comportamento invasivo</p> <p>Zona de Transição</p> <p>1. Sinal intermediário homogêneo</p> <p>2. Nódulo encapsulado, circunscrito, hipointenso ou heterogêneo (HPB)</p> <p>3. Sinal heterogêneo com margens obscurecidas Outros não classificados como 2, 4 ou 5</p> <p>4. Área moderadamente hipointensa, homogênea, lenticular ou não-circunscrita e menor que 1,5cm</p> <p>5. Semelhante ao 4 porém maior ou igual a 1,5cm ou extensão extraprostática definida/comportamento invasivo.</p>							
DCE	POS	NEG					
SEQUÊNCIA DOMINANTE	T2	DWI					
PI RADS V2 FINAL	1	2	3	4	5		
SEGMENTO OU REGIÃO	BASE	PzAD	PZplD	ASD	TZaD	TZpD	CZD

APÊNDICE 2 - FICHA PARA COLETA DE DADOS DA PATOLOGIA

NOME:				DATA:			
PROSTATECTOMIA		observação:					
A) LESÃO PRINCIPAL		tamanho:		GLEASON:			
SEGMENTO OU REGIÃO PZa=Zona Periférica anterior PZpl=Zona Periférica posterolateral PZpm=Zona Periférica posteromedial AS=Estroma anterior TZa=Zona de transição anterior TZp=Zona de Transição posterior CZ=Zona Central D=direita E=Esquerda	BASE	PzaD	PZplD	ASD	TZaD	TZpD	CZD
		PzaE	PZplE	ASE	TZaE	TZpE	CZE
	1/3 MED	PzaD	PZplD	PZpmD	ASD	TZaD	TZpD
		PzaE	PZplE	PZpmE	ASE	TZaE	TZpE
	APICE	PzaD	PZplD	PZpmD	ASD	TZaD	TZpD
		PzaE	PZplE	PZpmE	ASE	TZaE	TZpE
B) LESÃO 2		tamanho:		GLEASON:			
SEGMENTO OU REGIÃO PZa=Zona Periférica anterior PZpl=Zona Periférica posterolateral PZpm=Zona Periférica posteromedial AS=Estroma anterior TZa=Zona de transição anterior TZp=Zona de Transição posterior CZ=Zona Central D=direita E=Esquerda	BASE	PzaD	PZplD	ASD	TzaD	TZpD	CZD
		PzaE	PzplE	ASE	TzaE	TzpE	CZE
	1/3 MED	PzaD	PZplD	PZpmD	ASD	TzaD	TZpD
		PzaE	PzplE	PzpmE	ASE	TzaE	TZp E
	APICE	PzaD	PZplD	PZpmD	ASD	TzaD	TZpD
		PzaE	PzplE	PzpmE	ASE	TzaE	TzpE
EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA							
EXTENSÃO EXTRA-CAPSULAR – ACHADOS							
<input type="checkbox"/> Interrupção da capsula <input type="checkbox"/> Extensão direta do tumor para a gordura extraprostática <input type="checkbox"/> Comprometimento do feixe neurovascular <input type="checkbox"/> medida da extensão							
INVASÃO DAS VESÍCULAS SEMINAIS - ACHADOS							
<input type="checkbox"/> Comprometimento das paredes <input type="checkbox"/> Evidência de extensão direta do tumor da base da próstata <input type="checkbox"/> Lesão descontínua do tumor primário <input type="checkbox"/> Sinais de comprometimento dos ductos deferentes e/ou dos ductos ejaculatórios <input type="checkbox"/> Obliteração do ângulo entre a próstata e a vesícula seminal comprometida							
ESFINCTER DISTAL DA URETRA – ACHADOS							
<input type="checkbox"/> Evidência de tumor adjacente <input type="checkbox"/> Comprometimento do musculo esfinteriano							
COMPROMETIMENTO COLO VESICAL - ACHADOS							
<input type="checkbox"/> Evidência de tumor adjacente <input type="checkbox"/> Comprometimento do colo vesical							
COMPROMETIMENTO RETO – ACHADOS							
<input type="checkbox"/> Evidência de tumor adjacente <input type="checkbox"/> Comprometimento da parede retal							
LINFONODOS COMPROMETIDOS							
LOCAL	NÚMERO	TAMANHO	Evidências de comprometimento				
il. Comum D E							
il. Externa D E							
il. Interna D E							
Obturadora D E							
peri-prostatico D E							
peri-retal D E							
pré-sacral D E							

APÊNDICE 3 - ARTIGO ORIGINAL

ARTIGO FORMATADO CONFORME REVISTA EUROPEAN RADIOLOGY

**Tumour ADC Ratio Associated with the PI-RADS v2 in Multiparametric MRI
Increases Sensitivity and Positive Predictive Values for clinically significant
Prostate Cancer**

Corresponding Author

Marcia Oliveira Moraes

Av. Vice-Presidente Jose de Alencar, 1455, bloco 4/apto 301, Barra da Tijuca, Rio de
Janeiro, Brazil CEP 22775-033

Email: dra.marciaoliveiramoraes@gmail.com

Tel. 55 21 979720133

Abstract

Objectives: This study aimed to evaluate whether apparent diffusion coefficient (ADC) values associated with the Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PI-RADS v2) scores may increase accuracy to predict clinically significant prostate cancer.

Methods: This was a retrospective study of 91 patients with suspected prostate cancer who underwent multiparametric magnetic resonance imaging (mp-MRI). Test results were reported using the PI-RADS v2 standardised scoring system. Tumour ADC and contralateral ADC values were obtained. Findings were correlated with an anatomopathological study of samples of biopsy, prostatectomy and transurethral resection.

Results: For a consensus between two observers using PI-RADS v2 assessment categories 3, 4, and 5 grouped together, the following values were found: accuracy of 70.3%, sensitivity of 97.4%, specificity of 50.9%, positive predictive value (PPV) of 58.7%, and negative predictive value (NPV) of 96.4% ($P < 0.001$). Accuracy of 78.9%, specificity of 84.9%, and PPV of 76.5% were found when ADC values ($< 0.795 \times 10^{-3}$ mm²/s) were associated with assessment categories 3, 4, and 5. When tumour ADC ratio (< 0.62) were associated with this group, the results were 77.5%, 86.5%, and 77.4%, respectively.

Conclusion: The association between ADC values and PI-RADS v2 scores in mp-MRI increases accuracy, specificity, and PPV to detect aggressive prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, prostatic neoplasms, magnetic resonance imaging, diffusion magnetic resonance imaging

Key Points

- Quantitative ADC values increases mp-MRI accuracy to detect aggressive prostate cancer.
- ADC values associated with PI-RADS v2 scores may reduce unnecessary procedures.
- Selection of individual management becomes more appropriate.

Abbreviations

ADC	apparent diffusion coefficient
AUC	area under the curve
DWI	diffusion-weighted imaging
FOV	field of view
mp-MRI	multiparametric magnetic resonance imaging
PI-RADS v2	Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2
PSA	prostate-specific antigen
ROC	receiver operating characteristic
ROI	region of interest
TRUSGB	transrectal ultrasound-guided biopsy
TURP	transurethral resection of the prostate
NPV	negative predictive value
PPV	positive predictive value

Introduction

Biological and behavioural heterogeneity of prostate cancer is responsible for variation in individual prognosis and its spectrum includes a less aggressive variant with a small probability of evolving into a clinical disease during a lifespan. Patients with less aggressive prostate cancer, contrary to what was believed, do not benefit from early detection and treatment, as this would probably result in a negative impact on quality of life with no increased survival (7, 23-25).

Predicting prostate cancer behaviour individually and selecting the most appropriate management, especially for those who would benefit from active surveillance, is one of the challenges faced by medicine (7, 11, 24). In this context, other screening methods, in addition to prostate-specific antigen (PSA), digital rectal examination, and transrectal ultrasound-guided biopsy (TRUSGB), have been tested to better predict disease behaviour at diagnosis, such as biomarkers and imaging methods, including multiparametric magnetic resonance imaging (mp-MRI) (7).

Prostate mp-MRI can help estimate tumour size and location, improve the accuracy of prostate biopsy, and determine which patients would benefit from a biopsy. Reports have shown that mp-MRI has a high negative predictive value (NPV) for clinically significant prostate cancer (Gleason score ≥ 7) (24, 26), especially when associated with the Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PI-RADS v2).

These studies still present low specificity and low positive predictive value (PPV), leading to a large number of false positives and, therefore, to unnecessary biopsies and other procedures. Thus, the aim of the present study was to associate apparent diffusion coefficient (ADC) values with PI-RADS v2 scores and to assess the accuracy of this combination in the diagnosis of clinically significant prostate cancer.

Materials and Methods

Patients

This retrospective study was conducted with patients from a urology department between March 2013 and March 2016. They were referred for imaging assessment and underwent 3T prostate mp-MRI. Test results were reported using the PI-RADS v2 standardised scoring system (27). Part of this group had been previously assessed by other observers for a study on other aspects of prostate mp-MRI. The present study was approved by the medical ethics committee of our institution. Because it is a teaching hospital, patients usually allow research teams to access their clinical and surgical data and their imaging and pathology tests.

Of 392 consecutive prostate mp-MRIs performed in the period of study, 91 patients were selected with data from an anatomopathological study of TRUSGBs and/or prostatectomies and/or transurethral resections of the prostate (TURPs) conducted in our department. Patients who had previously undergone TURP due to benign changes in the prostate were included in the study. Patients with previous or current clinical history of therapy for pelvic neoplasm and with hip prosthesis producing ferromagnetic artefacts were excluded.

MRI and image assessment

Images were obtained using a 3T magnetic resonance scanner at (Signa HDxt, General Electric, Milwaukee, WI, USA) with an 8-channel surface coil. The protocol used to perform prostate mp-MRIs is described in PI-RADS v2, which had already been used in our department before its official launch, including diffusion sequences with high b values ($b = 2000$) (27). Test results were available in the hospital database, and images were processed using a workstation from GE Medical Systems S.C.S., model

number 5394794-2, AW VolumeShare 5, software AW4.6. Prostate mp-MRIs were assessed by 2 radiologists (one with 9 years of experience and the other with 2 years of experience in MRI) blinded to the clinical data and outcomes using PI-RADS v2 standardised protocol for image analysis after brief training and preparation of a data collection instrument.

The PI-RADS v2 scores of each observer were divided into categories 1 and 2 (the probability of having clinically significant prostate cancer is very low and low, respectively), category 3 (tumour behaviour is unpredictable), and categories 4 and 5 (the probability of having clinically significant prostate cancer is high and very high, respectively). In case of disagreement between the observers, they had to reach a consensus on PI-RADS v2 classification. They were blinded to clinical data, outcomes, and also their previous classification. This consensus was used for subsequent statistical assessments.

ADC values were obtained through the definition of a region of interest (ROI) entirely contained in the suspect lesion, with an imaging field of view (FOV) adjusted to approximately 14 mm². For larger lesions, the area that visually showed more restricted diffusion on the ADC map was selected. Contralateral ADC values were also obtained through a ROI with the same dimensions used for the lesion, placed on a site considered normal in all mp-MRI image sequences. Tumour ADC Ratio were calculated using these 2 measures (tumour ADC value divided by contralateral ADC value).

Reference standard

An anatomopathological study of biopsy cores and prostatectomy and TURP samples was performed by a pathologist who specialised in urological pathology, according to the criteria established by the International Society of Urological

Pathology (ISUP) (28) and revised during the study when PSA values were known. TRUSGBs were performed by a radiologist with 10 years of experience in this procedure who collected 12 or more cores, according to National Comprehensive Cancer Network guidelines (29). Concise clinical data, such as PSA, and, in some cases, a brief description of mp-MRI findings for those patients who had previously undergone this imaging test, were provided. Radical prostatectomies, suprapubic prostatectomies, and TURPs were performed by a urology team. Material was obtained for the anatomopathological study according to routine service.

Patients were divided into two groups depending on the presence or absence of clinically significant cancer using criteria appropriate for the procedure that the patient underwent. A prostate tumour was classified as clinically significant if the anatomopathological study of the biopsy cores showed a Gleason score ≥ 7 (4 + 3 or 3 + 4) in > 2 positive cores and/or $> 50\%$ core involvement (17, 18). In cases of prostatectomy and TURP samples, a Gleason score ≥ 7 (4 + 3 or 3 + 4) was determined.

Statistical assessment

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation, whereas qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies.

A weighted kappa coefficient with a 95% confidence interval was used to assess inter- and intraobserver agreement when PI-RADS v2 scores were divided into three groups (Table 2). Then these groups were dichotomised so that assessment category 3 was grouped together with those categories with a higher probability of malignancy (PI-RADS v2 assessment categories 4 and 5) against those categories with a lower probability of malignancy (PI-RADS v2 assessment categories 1 and 2). These 2 groups were used to calculate the PI-RADS v2 diagnostic properties, such as sensitivity,

specificity, PPV, and NPV. Since this variable became nominal, interobserver agreement was assessed using a non-weighted kappa coefficient.

The association between the PI-RADS v2 score (for each observer and for a consensus between observers) and the presence or absence of clinically significant prostate cancer was assessed using Pearson's chi-square test. The Mann-Whitney U-test was used to assess the association between ADC value or tumour ADC ratio and the presence or absence of clinically significant cancer.

A receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to determine the PI-RADS v2, ADC, and tumour ADC ratio diagnostic properties to predict clinically significant prostate cancer.

A Poisson regression multivariate analysis was used to control for confounding factors. Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI) were used as a measure of effect.

The level of significance was set at 5% ($P \leq 0.05$), and all analyses were performed using SPSS version 21.0.

Results

A patient flowchart with inclusion and exclusion criteria is shown in Figure 1. Table 1 presents the characteristics of the study population.

Prostate mp-MRI assessments of each observer, standardised through PI-RADS v2, divided into three groups, and submitted to an analysis of interobserver agreement, obtained a weighted kappa coefficient of 0.56 and overall agreement of 73.6%. An interobserver assessment of two groups (categories 3, 4, and 5 grouped together) was performed as well, and there was no significant change in the weighted kappa coefficient (0.55). Intraobserver assessments showed a weighted kappa

coefficient and overall agreement of 0.85 and 88.9% for observer 1, and 0.59 and 77.8% for observer 2, respectively, as shown in Table 2.

The pathology results were divided into the presence or absence of clinically significant cancer. When the anatomopathological study of TRUSGB and prostatectomy samples was performed in our department, and there was disagreement on final classification, which occurred in three cases (two were upgraded and one was downgraded), the anatomopathological results of the radical prostatectomy were used for statistical tests (Figure 1).

The PI-RADS v2 classification of both examiners and the classification reached through consensus were divided into 2 groups: assessment categories 1 and 2 vs assessment categories 3, 4, and 5. The association between these PI-RADS v2 groups and the presence or absence of clinically significant prostate cancer in the anatomopathological study was significant ($P < 0.001$) for both examiners and their consensus. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV are described in Table 3. A ROC curve for the consensus between the observers showed an area under the curve (AUC) of 0.84 (Figure 2 and Table 4).

When ADC values were correlated with the presence or absence of clinically significant cancer, there was a median of $0.75 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ for findings related to clinically significant cancer, and a median of $0.88 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ for findings not related to clinically significant cancer, with $P < 0.001$. The correlation between tumour ADC ratio and findings related to clinically significant cancer was also statistically significant ($P < 0.001$) (Figures 3 and 4 and Table 5). A ROC curve for ADC and tumour ADC ratio showed an AUC of 0.81 and 0.76, respectively (Figure 5 and Table 6).

A multivariate analysis adjusted for confounding factors demonstrated that the PI-RADS v2 assessment categories 4 and 5, ADC value, and tumour ADC ratio

remained statistically associated with clinically significant cancer, with *P* values of 0.039, 0.027, and 0.038, respectively. Assessment categories 4 and 5 increased the chance of the presence of clinically significant cancer by approximately 7.3 times, whereas ADC and tumour ADC ratio increased it by 1.9 and 1.7 times, respectively (Table 7).

Finally, the association between ADC value or tumour ADC ratio and the PI-RADS v2 scores to predict clinically significant prostate cancer showed a specificity of 84,9% (ADC) and 86,5% (tumour ADC ratio), and a PPV of 76.5% (ADC) and 77.4% (tumour ADC ratio) when assessment categories 3, 4, and 5 were grouped together. When only assessment categories 4 and 5 were grouped together, there was a specificity of 88.7% (ADC) and 88.5% (tumour ADC ratio), and a PPV of 81.3% (ADC) and 80.0% (tumour ADC ratio) (Table 8).

Discussion

The present study showed that mp-MRI reporting with the PI-RADS v2 standardised scoring system results in a high NPV for clinically significant prostate cancer. In addition, its association with a quantitative ADC analysis, currently not used in PI-RADS v2, led to increased specificity and PPV to detect this type of cancer.

Interobserver agreement on the PI-RADS v2 classification was moderate, with a weighted kappa coefficient of 0.55 when there were three groups (assessment categories 1+2, 3, and 4+5). This coefficient was 0.56 when assessment category 3 was grouped together with categories 4 and 5 in an attempt to reduce false-negative results related to clinically significant prostate cancer (Table 2). Similar findings were described by Baldisseroto et al. (20) in a sample of 54 patients (weighted kappa = 0.53). However, Zhao et al. (21) found a weighted kappa of 0.47 for interobserver agreement

in a series of 372 patients. Regarding intraobserver agreement, the difference between coefficients (a weighted kappa of 0.85 for observer 1 and 0.59 for observer 2) possibly reflects the length of experience of each observer, as standardisation for image interpretation requires training.

As to the association between the presence of clinically significant cancer and the consensus on PI-RADS v2 score, when assessment category 3 was grouped together with categories 4 and 5, a sensitivity of 97.4% and a NPV of 96.4% were found, with $P < 0.001$ (Table 3). Washino et al. (25), in a study using a PI-RADS v2 score ≥ 3 as a cut-off point, found a sensitivity of 85% and a NPV of 84%, but higher values for specificity and a PPV compared to the present study.

Ahmed and the PROMIS study group correlated prostate mp-MRI with a template prostate mapping biopsy and found a sensitivity of 87% and a NPV of 72%. They used a Likert-like scale different from the PI-RADS v2 and considered as clinically significant a lesion with a Gleason score $\geq 3 + 4$ or a core length involvement of ≥ 4 mm (30). Especially due to the number of patients ($n = 576$) and the study design (prospective), the findings of the PROMIS study group (30) are relevant to reinforce the use of prostate mp-MRI as a screening method for clinically significant cancer. Thus, when these results are compared to the results of the present study, it is possible to assume that mp-MRI reporting standardised through the PI-RADS v2 could show even more robust results.

One of the most important findings of the present study was a strong correlation between ADC value or tumour ADC ratio and the presence of clinically significant cancer, demonstrating ADC's potential to predict aggressive cancer. Henderson et al. (11) also showed an association between low ADC values and clinically significant cancer in patients undergoing active surveillance, suggesting that a

rebiopsy could be avoided in patients with ADC values outside the spectrum of aggressive cancer.

The association between ADC value or tumour ADC ratio and PI-RADS v2 assessment categories 3, 4, and 5 or categories 4 and 5 led to increased specificity and PPV for clinically significant cancer (respectively, 84.9% and 76.5% for the association with ADC, and 86.5% and 77.4% for the association with tumour ADC ratio; compared to 50.9% and 59.7% for isolated PI-RADS v2 assessment categories). Therefore, the use of ADC value or tumour ADC ratio could help in doubtful cases when the PI-RADS v2 score does not clearly indicate the nature of the lesion, such as assessment category 3.

Moreover, the use of tumour ADC ratio may be a solution when using MRI scanners from different manufacturers, since variation in test results makes it difficult to apply ADC values to the diagnosis of prostate cancer. Theoretically, ADC values for tumour and normal contralateral tissue would relate proportionally, regardless of the machine used. Park et al. (31) stated that a quantitative analysis of the ADC ratio (the ADC value for normal contralateral tissue divided by the ADC value for tumour) higher than 1.3 is associated with a diffusion-weighted imaging (DWI) score of ≥ 4 , facilitating the detection of clinically significant cancer. Conversely, in the present study, the association between the PI-RADS v2 scores and ADC value or tumour ADC ratio was calculated to predict clinically significant cancer, resulting in considerably increased specificity and PPV. Thus, this can be used in patients with doubtful image characteristics.

The limitations of the present study include its retrospective design and selection bias. In addition, the number of patients included in the study was reduced due to tests and procedures performed outside our institution. The lack of experience of the observers should also be mentioned. Despite this, they showed good results in inter- and

intraobserver agreement, as well as when compared to the anatomopathological study, so even more promising results can be achieved with increased experience. Regarding ADC measurement, when a ROI is defined in the contralateral tissue, mild changes may appear in the parenchyma, such as the presence of benign prostatic hyperplasia or prostatitis. Another limitation was the use of both biopsy cores and prostatectomy and TURP samples as the reference standard; however, the criteria used to define clinically significant cancer for each method was supported by the literature. Furthermore, in our department, the anatomopathological study is performed using sectional cuts, not the total diameter of the prostate.

In conclusion, mp-MRI reporting standardised through the PI-RADS v2 is accurate to detect clinically significant prostate cancer, and its association with ADC values or tumour ADC ratio increases specificity and PPV. Prospective studies with a larger population should be performed in order to confirm these findings so that this association can be used in doubtful cases, such as PI-RADS v2 assessment category 3.

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Germino JC, Elmore JG, Carlos RC, Lee CI (2016) Imaging-based screening: maximizing benefits and minimizing harms. *Clin Imaging* 40:339-343
 2. Leapman MS, Carroll PR (2017) What is the best way not to treat prostate cancer? *Urol Oncol* 35:42-50
 3. Quon JS, Moosavi B, Khanna M, Flood TA, Lim CS, Schieda N (2015) False positive and false negative diagnoses of prostate cancer at multi-parametric prostate MRI in active surveillance. *Insights Imaging* 6:449-463
 4. Washino S, Okochi T, Saito K, et al. (2017) Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. *BJU Int* 119:225-233
 5. Henderson DR, de Souza NM, Thomas K, et al. (2016) Nine-year Follow-up for a Study of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in a Prospective Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *Eur Urol* 69:1028-1033
 6. Stewart RW, Lizama S, Pears K, Sateia HF, Choi Y (2017) Screening for prostate cancer. *Semin Oncol* 44:47-56
 7. PI-RADS version 2. Prostate Imaging – Reporting and Data System
 8. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 40:244-252
 9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Early Detection. Version 2.2016
-

10. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. (2014) EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 65:124-137
 11. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. (2011) Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 29:2185-2190
 12. Baldisserotto M, Neto EJ, Carvalhal G, et al. (2016) Validation of PI-RADS v.2 for prostate cancer diagnosis with MRI at 3T using an external phased-array coil. *J Magn Reson Imaging* 44:1354-1359
 13. Zhao C, Gao G, Fang D, et al. (2016) The efficiency of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) using PI-RADS Version 2 in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Clin Imaging* 40:885-888
 14. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389:815-822
-

Figure Legends

Figure 1. Patient flowchart.

mp-MRI, multiparametric magnetic resonance imaging; PI-RADS v2, Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2.0

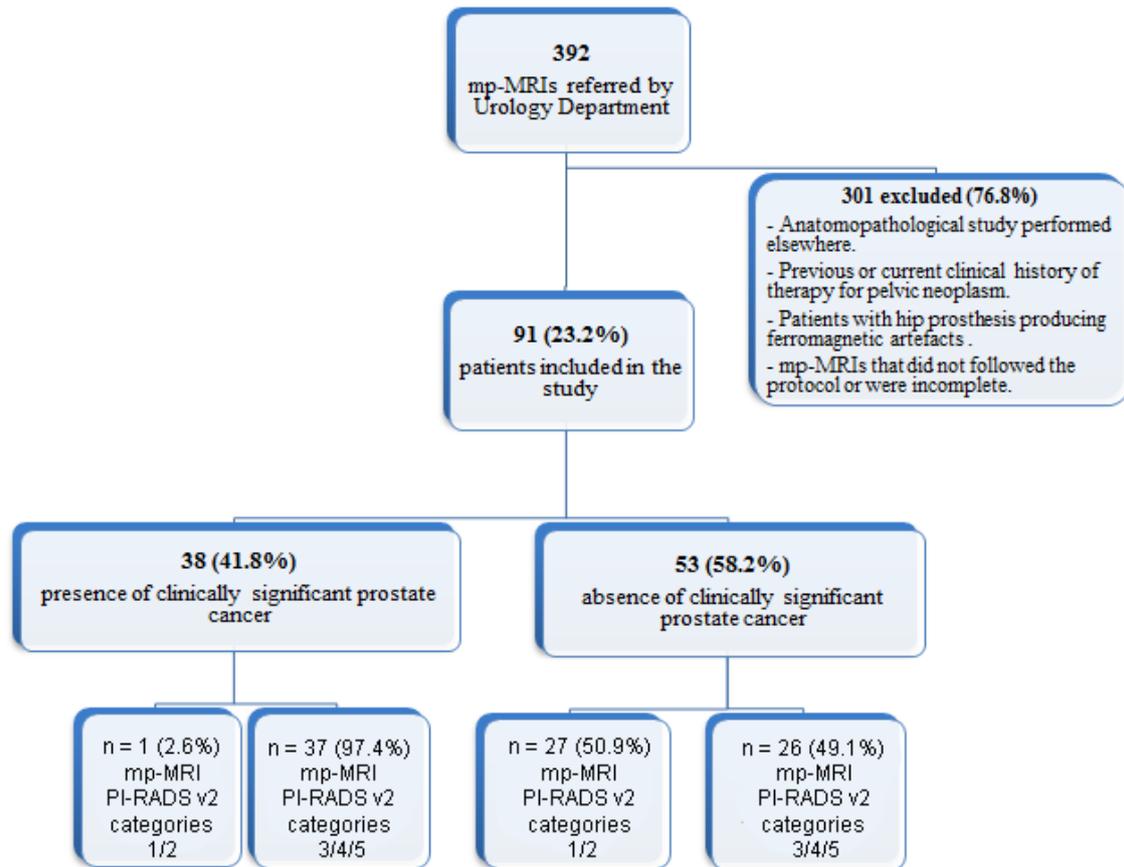
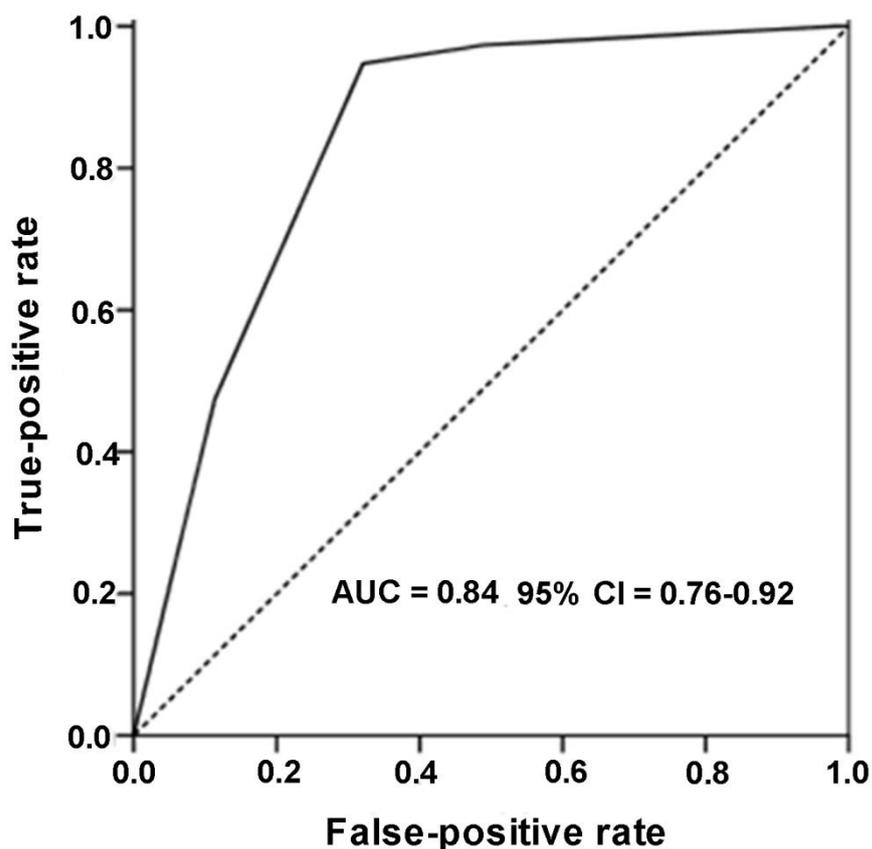


Figure 2. PI-RADS v2 score vs the presence of clinically significant prostate cancer.

ROC curve, receiver operator characteristic curve; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval

**Table 4.** Test characteristics and predictive values by PI-RADS v2 score threshold

PI-RADS v2 threshold	Sensitivity (%) 95% CI	Specificity (%) 95% CI	Positive predictive value (%) 95% CI	Negative predictive value (%) 95% CI
< 2	100 (100 – 100)	1.9 (0-5.6)	42.2 (32-52.4)	100 (100-100)
< 3	97.4 (92.4-100)	50.9 (37.4-64.4)	58.7 (46.5-70.9)	96.4 (89.5 -100)
< 4	94.7 (87.6-100)	67.9 (55.3-80.5)	67.9 (55.3-80.5)	94.7 (87.6-100)
< 5	47.4 (31.5-63.3)	88.7 (80.2-97.2)	75 (57.7-92.3)	70.1 (59.1-81.1)

95% CI, 95% confidence interval; PI-RADS v2, Prostate Imaging Reporting and Data

System, version 2.0

Figure 3. ADC values according to the presence or absence of clinically significant prostate cancer.

ADC, apparent diffusion coefficient

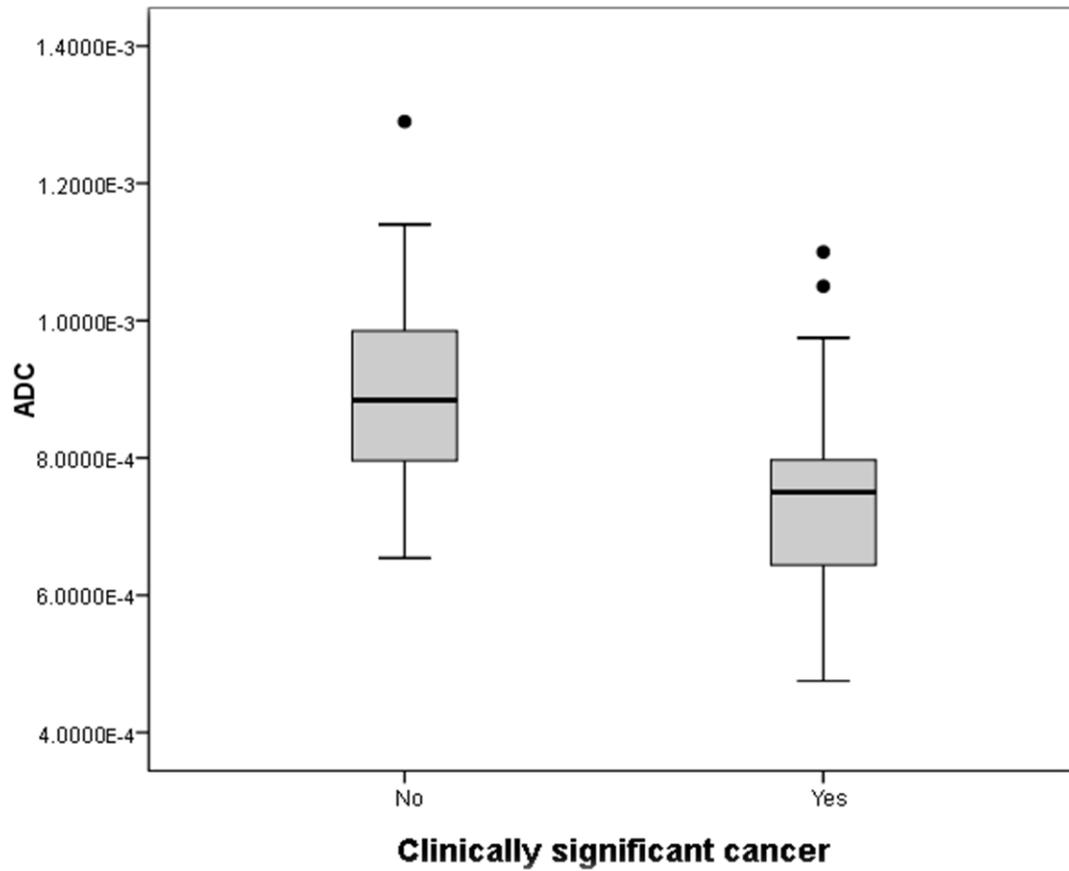


Figure 4. Tumour ADC ratio (Percent ADC) according to the presence or absence of clinically significant prostate cancer.

ADC, apparent diffusion coefficient

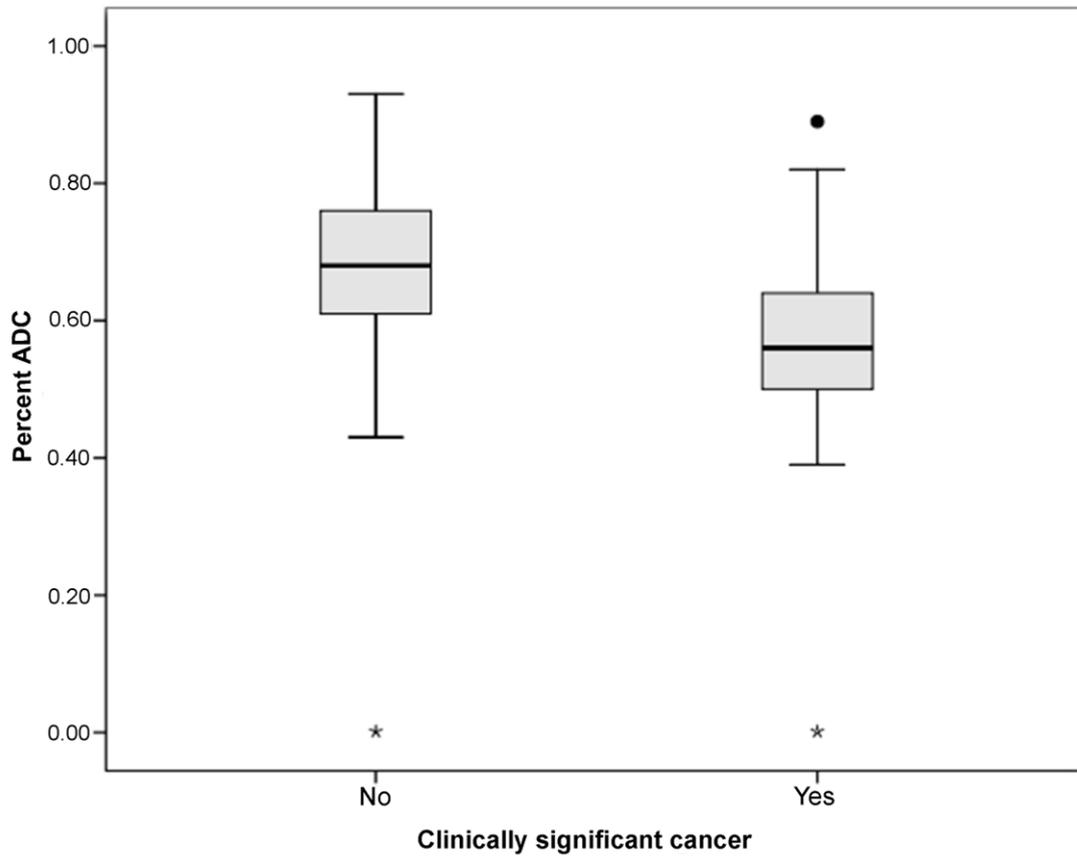


Figure 5. ADC value and tumour ADC ratio vs the presence of clinically significant prostate cancer.

ROC curve, receiver operator characteristic curve; AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval

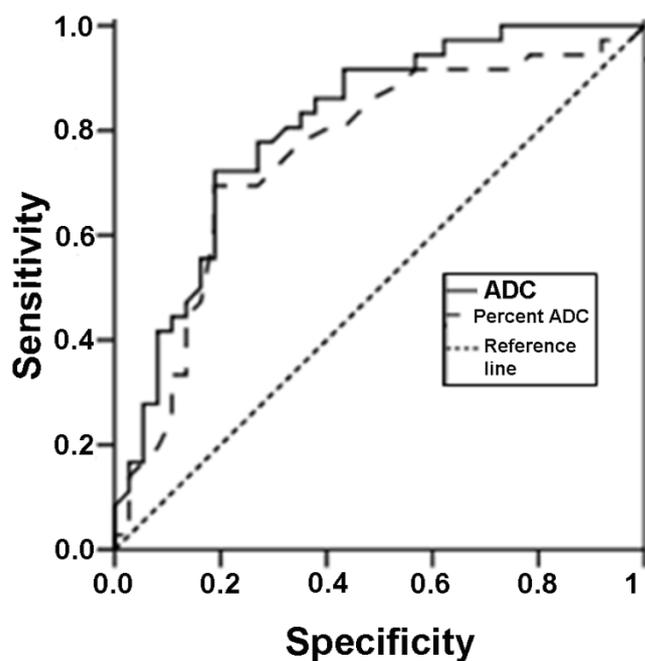


Table 6. Test characteristics and predictive ADC value and tumour ADC ratio

Variables	AUC	95% CI	Cut-off point	Sensitivity	Specificity
ADC	0.81	0.71-0.91	< 0.000795 mm ² /s	77.8%	73.0%
Tumour ADC Ratio	0.76	0.64-0.87	< 0.62	75.0%	67.6%

ADC, apparent diffusion coefficient; AUC, area under the curve

Tables**Table 1.** Patients' characteristics

Variable	n	Descriptive statistics
Age – mean \pm SD [min-max]	91	64.4 \pm 8.2 years [47-90]
PSA – median (P25-P75) [min-max]	87	5.7 ng/mL (3.9-8.3) [0.37-31]
PSA density – median (P25-P75) [min-max]	87	0.12 ng/mL ² (0.07-0.18) [0.01-1.06]
Prostate volume – median (P25-P75) [min-max]	91	50.0 mL (33.9-66.0) [17-227]
PI-RADS v2 score – n (%)	91	
1/2		28 (30.8)
3		10 (11.0)
4/5		53 (58.2)
Gleason score – n (%)	91	
< 7		58 (63.7)
\geq 7		33 (36.3)
Time between MRI and biopsy – median (P25-P75) [min-max]	44	1,6 months (0,8 – 8,4) [0,1 – 85,3]
Time between MRI and prostatectomy – median (P25-P75) [min-max]	39	2,3 months (1,4 – 4,7) [0,7 – 12,3]
Time between MRI and TURP – median (P25-P75) [min-max]	8	8,1 months (5,0 – 14,6) [2,9 – 27,1]

PSA, prostate-specific antigen; PI-RADS v2, Prostate Imaging Reporting and Data

System, version 2.0; MRI, magnetic resonance imaging; TURP, transurethral resection of the prostate

Table 2. Analysis of interobserver agreement on PI-RADS v2 classification

Data analysis	PI-RADS v2 score			Overall agreement	Weighted kappa coefficient (95% CI)
Interobserver ^a					
Observer 1	Observer 2				
	1/2	3	4/5		
1/2	16 (57.1)	0 (0.0)	4 (7.4)	73.6%	0.56 (0.40-0.72)
3	5 (17.9)	5 (55.6)	4 (7.4)		
4/5	7 (25.0)	4 (44.4)	46 (85.2)		
Interobserver ^b					
Observer 1	Observer 2				
	1/2	3/4/5			
1/2	16 (57.1)	4 (6.3)		82.4%	0.55 (0.36-0.74)
3/4/5	12 (42.9)	59 (93.7)			
Intraobserver ^c					
Observer 1					
	1/2	3	4/5		
1/2	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	88.9%	0.85 (0.56-1.00)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)		
4/5	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)		
Observer 2					
	1/2	3	4/5		
1/2	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	77.8%	0.59 (-0.03-1.00)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)		
4/5	0 (0.0)	1 (100)	6 (85.7)		

PI-RADS v2, Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2

^aA sample of 91 patients divided into the following PI-RADS v2 assessment categories:

1/2, 3, and 4/5.

^bA sample of 91 patients divided into the following PI-RADS v2 assessment categories:

1/2 and 3/4/5.

^cA subsample of nine patients.

Table 3. Association between PI-RADS v2 score and the presence of clinically significant prostate cancer

	PI-RADS v2*	Anatomopathological study							<i>P</i> value
		pcsPCa (n = 38)	acsPCa (n = 53)	Accuracy	Sens	Spec	PPV	NPV	
Observer 1	1/2	0 (0.0)	20 (37.7)	63.7%	100%	37.7%	53.5%	100%	< 0.001
	3/4/5	38 (100)	33 (62.3)						
Observer 2	1/2	2 (5.3)	26 (49.1)	79.1%	94.7%	49.1%	57.1%	92.9%	< 0.001
	3/4/5	36 (94.7)	27 (50.9)						
Consensus	1/2	1 (2.6)	27 (50.9)	70.3%	97.4%	50.9%	58.7%	96.4%	< 0.001
	3/4/5	37 (97.4)	26 (49.1)						

pcsPCa, presence of clinically significant prostate cancer; acsPCa, absence of clinically significant prostate cancer; Sens, sensitivity; Spec,

specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; PI-RADS v2, Prostate Imaging Reporting and Data System version 2

*PI-RADS v2 score dichotomized into assessment categories 1/2 and 3/4/5

Table 5. Association between ADC value and tumour ADC ratio and clinically significant prostate cancer

Variables	Median ADC (P25-P75)	Median Tumour ADC Ratio ^a (P25-P75)
Presence of clinically significant cancer		
Yes	0.75 x 10 ⁻³ mm ² /s (0.00064; -0.00079)	0.56 (0.49; -0.65)
No	0.88 x 10 ⁻³ mm ² /s (0.00079; -0.00099)	0.68 (0.61; -0.78)
<i>P</i> ^b	< 0.001	< 0.001

ADC, apparent diffusion coefficient

^aTumour ADC ratio = tumour ADC/contralateral ADC.

^bMann-Whitney U-test.

Table 7. Multivariate analysis to assess factors independently associated with clinically significant prostate cancer

Variables	RR (95% CI)	<i>P</i>
PI-RADS v2		
1/2	1.00	
3	1.39 (0.11-18.3)	0.804
4/5	7.34 (1.10-48.9)	0.039
ADC (x 10 ⁻³ mm ² /s) < 0.795	1.94 (1.08-3.50)	0.027
Tumour ADC Ratio < 0.62	1.70 (1.03-2.81)	0.038
PSA/volume	2.25 (0.78-6.46)	0.133
PSA	0.97 (0.92-1.03)	0.301

95% CI, 95% confidence interval; ADC, apparent diffusion coefficient; PI-RADS v2, Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2; PSA, prostate-specific antigen; RR, relative risk

Table 8. Association between PI-RADS v2 score and ADC values to predict clinically significant prostate cancer

Associations	Accuracy	Sens	Spec	PPV	NPV
PI-RADS v2 assessment categories 3/4/5 and ADC < 0.000795 mm ² /s	78.9%	70.3%	84.9%	76.5%	80.4%
PI-RADS v2 assessment categories 3/4/5 and tumour ADC ratio < 0.62	77.5%	64.9%	86.5%	77.4%	77.6%
PI-RADS v2 assessment categories 4/5 and ADC < 0.000795 mm ² /s	81.1%	70.3%	88.7%	81.3%	81.0%
PI-RADS v2 assessment categories 4/5 and tumour ADC ratio < 0.62	78.7%	64.9%	88.5%	80.0%	78.0%

ADC, apparent diffusion coefficient; NPV, negative predictive value; PI-RADS v2, Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2.0;

PPV, positive predictive value; Sens, sensitivity; Spec, specificity

ANEXOS

ANEXO 1 - Estimativa de novos casos de câncer de próstata para o ano de 2020 no Brasil, Estados Unidos da América e Reino Unido.

Fonte: GLOBOCAN 2012. Acesso em 27/07/2017.

GLOBOCAN 2012				
Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide				
Brazil				
Prostate				
Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		72536	-	-
	ages < 65	22598	-	-
	ages >= 65	49938	-	-
2020		95962	-	-
	ages < 65	28785	-	-
	ages >= 65	67177	-	-
Demographic change		23426	-	-
	ages < 65	6187	-	-
	ages >= 65	17239	-	-

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 27.7.2017

Population forecasts were extracted from the *United Nations, World Population prospects, the 2012 revision*. Numbers are computed using age-specific rates and corresponding populations for 10 age-groups.

GLOBOCAN 2012				
Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide				
United States of America				
Prostate				
Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		233159	-	-
	ages < 65	107958	-	-
	ages >= 65	125201	-	-
2020		290251	-	-
	ages < 65	119110	-	-
	ages >= 65	171141	-	-
Demographic change		57092	-	-
	ages < 65	11152	-	-
	ages >= 65	45940	-	-

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 27.7.2017

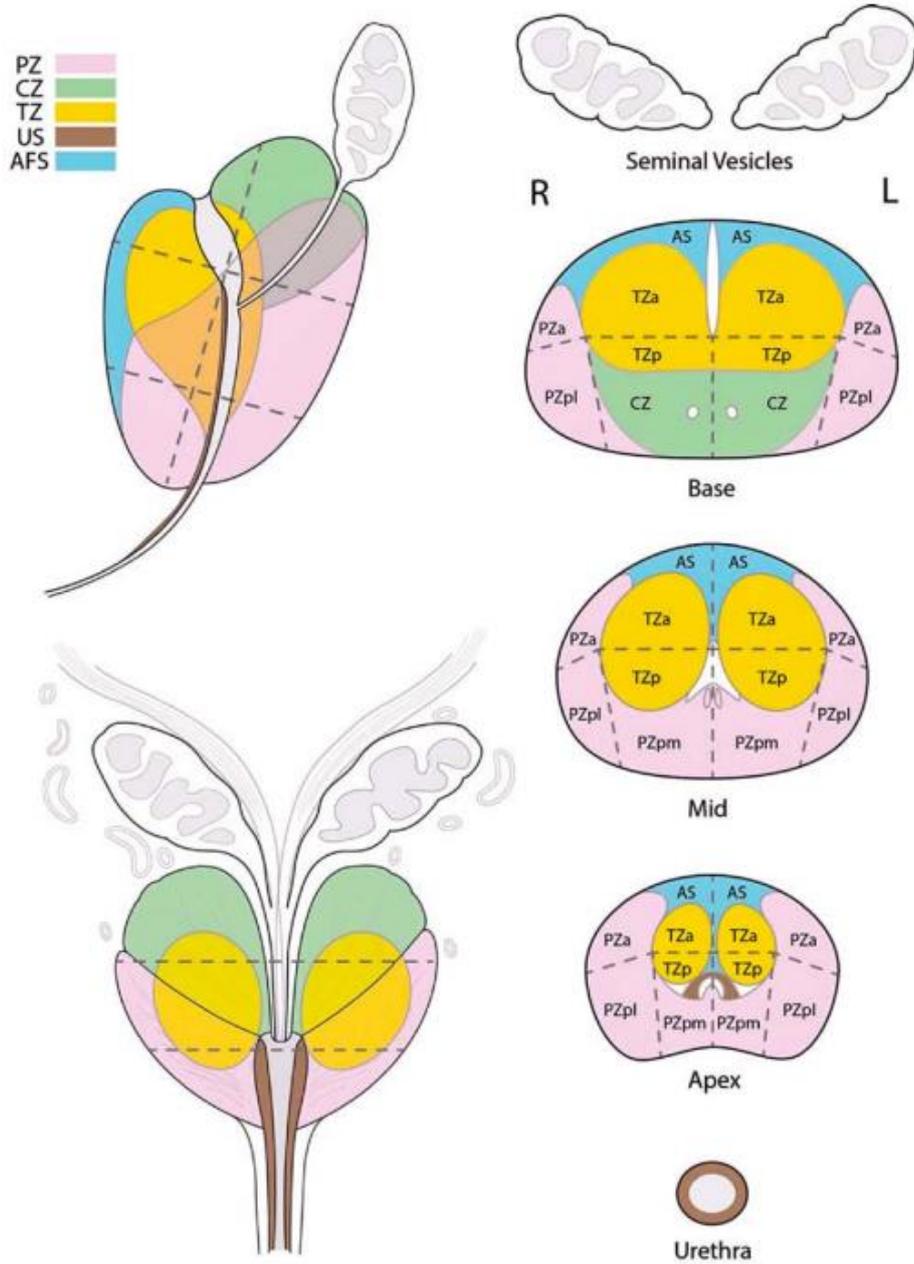
Population forecasts were extracted from the *United Nations, World Population prospects, the 2012 revision*. Numbers are computed using age-specific rates and corresponding populations for 10 age-groups.

GLOBOCAN 2012				
Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide				
United Kingdom				
Prostate				
Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		45406	-	-
	ages < 65	11127	-	-
	ages >= 65	34279	-	-
2020		53072	-	-
	ages < 65	12122	-	-
	ages >= 65	40950	-	-
Demographic change		7666	-	-
	ages < 65	995	-	-
	ages >= 65	6671	-	-

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 27.7.2017

Population forecasts were extracted from the *United Nations, World Population prospects, the 2012 revision*. Numbers are computed using age-specific rates and corresponding populations for 10 age-groups.

ANEXO 2 - Setorização da próstata pelo AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, retirado do PI-RADS v2.



ANEXO 3 - APROVAÇÃO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O ESTUDO DA ACURÁCIA DA RESSONÂNCIA MAGNETICA MULTIPARAMÉTRICA NO DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Pesquisador: Matteo Baldisserotto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58783316.9.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.701.987

Apresentação do Projeto:

O câncer de próstata é o segundo câncer mais frequente em homens, porém os fatores que determinam o risco de desenvolver um câncer de próstata clinicamente significativo ainda são pouco conhecidos. O desafio diagnóstico exige distinguir precocemente o paciente cujo tumor tem maior potencial de agressividade, permitindo selecionar o tratamento específico adequado. O rastreamento do câncer de próstata é atualmente um dos mais controversos tópicos em urologia, sendo real a necessidade dos clínicos utilizarem também os achados de imagem para fundamentar as decisões terapêuticas. Estudos de correlações com as peças da prostatectomia radical mostram que a Ressonância Magnética multiparamétrica (RMmp) tem excelente sensibilidade para cânceres clinicamente significativos (Gleason > 7). Em um esforço conjunto para criar uma padronização globalmente aceita, o American College of Radiology (ACR), o European Society of Urological Radiology (ESUR) e o AdMeTech Foundation estabeleceram um Comitê para aperfeiçoar os fundamentos do PIRADS™ v1 lançado em 2012, que vinha sendo validado na prática clínica e em pesquisas, observando-se limitações, o que resultou no lançamento do PIRADS™ versão 2 (PIRADS™ v2), destinado a promover a padronização global e reduzir as variações na aquisição, interpretação e relatório da RMmp da próstata. Além disso, a RMmp é útil também na

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.701.987

determinação do estadiamento, se confinado ou não a glândula, podendo induzir importantes mudanças no tratamento de um número significativo de pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a acurácia da RMmp associada ao sistema de padronização PIRADS™ v2 no diagnóstico e estadiamento do câncer da próstata.

Objetivos Secundários:

- Avaliar a sensibilidade da sequência de Difusão e do mapa de ADC na predição do câncer clinicamente significativo, em relação ao escore de Gleason no estudo anatomopatológico.
- Correlacionar a escala de padronização do PIRADS™ v2 com o escore de Gleason determinado no estudo anatomopatológico.
- Avaliar a acurácia da RMmp na avaliação da extensão extraprostática nos pacientes com CaP. •Verificar a concordância interobservador na aplicação da escala do PIRADS™ v2 na RMmp da próstata.
- Comparar os sistemas de padronização PIRADS™ v2 e a escala Likert-like no estudo do câncer de próstata

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos por ser tratar de estudo retrospectivo.

Benefícios:

O PIRADS™ v2 quando aplicado na Ressonância Magnética multiparamétrica para a avaliação do câncer de próstata clinicamente significativo, fornece uma padronização dos achados na detecção e localização do câncer de próstata, e informações quanto a presença de doença extraprostática, auxiliando na decisão clínica, o que pode potencialmente reduzir o número de biópsias falso-negativas, e a necessidade de repetidas biópsias ou procedimentos mais extensos.

Comentário:

Não existe pesquisa sem risco. Mesmo os estudos retrospectivos podem gerar riscos de revelação de dados assistenciais de forma indevida. Esta é a justificativa para a solicitação do Termo de Compromisso para Uso de Dados.

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS**



Continuação do Parecer: 1.701.987

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Bom projeto de pesquisa que visa avaliar uma importante característica associada à realização deste tipo de exame.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCUD está adequadamente preenchido e incluído entre os documentos do estudo.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo em condições de ser aprovado

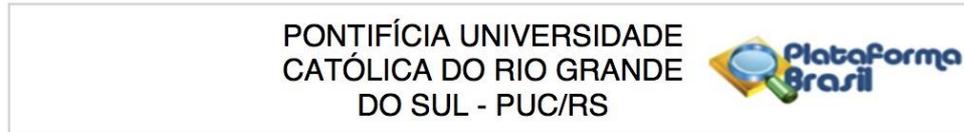
Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_746318.pdf	16/08/2016 10:35:00		Aceito
Outros	cartaRespostaPendenciasmarcia.pdf	16/08/2016 10:33:49	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	Documento_Unificado_do_Projeto_de_Pesquisa_1464817254437.pdf	16/08/2016 10:32:07	Matteo Baldisserotto	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostomarcia.pdf	18/07/2016 16:02:40	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	Carta_de_Aprovacao_da_Comissao_Cientifica_14661900634602006.pdf	24/06/2016 11:55:47	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	LinkLattes.pdf	24/06/2016 11:54:20	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	ProtocolCPC.pdf	24/06/2016 11:54:05	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	Apresentacao.pdf	24/06/2016 11:53:51	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	Cartadeconhecimentochefeservico.pdf	24/06/2016 11:53:31	Matteo Baldisserotto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodecompromisso.pdf	24/06/2016 11:52:59	Matteo Baldisserotto	Aceito

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br



Continuação do Parecer: 1.701.987

Orçamento	orcamentopc.pdf	24/06/2016 11:52:47	Matteo Baldisserotto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	24/06/2016 11:52:33	Matteo Baldisserotto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 29 de Agosto de 2016

Assinado por:
Denise Cantarelli Machado
(Coordenador)

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703			
Bairro: Partenon		CEP: 90.619-900	
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE		
Telefone: (51)3320-3345	Fax: (51)3320-3345	E-mail: cep@pucls.br	