

Fernando Morbeck Almeida Coelho

**AVALIAÇÃO DE CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES E
CRITÉRIOS DE POSITIVIDADE EM RESSONÂNCIAS MAGNÉTICAS
MULTIPARAMÉTRICAS CATEGORIAS ≥ 3 DA VERSÃO 2.1 DO PI-
RADS NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde.

São Paulo

2024

Fernando Morbeck Almeida Coelho

**AVALIAÇÃO DE CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES E
CRITÉRIOS DE POSITIVIDADE EM RESSONÂNCIAS MAGNÉTICAS
MULTIPARAMÉTRICAS CATEGORIAS ≥ 3 DA VERSÃO 2.1 DO PI-
RADS NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Hueb Baroni

São Paulo

2024

Coelho, Fernando Morbeck Almeida

Avaliação de concordância interobservadores e critérios de positividade em ressonâncias magnéticas multiparamétricas categorias ≥ 3 da versão 2.1 do PI-RADS no diagnóstico de câncer de próstata / Fernando Morbeck Almeida Coelho. -- São Paulo, 2024.
xvii, 65 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Multiparametric magnetic resonance imaging for prostatic cancer: assessment of interobserver agreement and positivity criteria for categories greater than or equal to 3 of PI-RADS version 2.1.*

1. Neoplasias da próstata. 2. Imagem por ressonância magnética multiparamétrica. 3. Antígeno prostático específico. 4. Detecção precoce de câncer. 5. Sensibilidade e especificidade.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes Azevedo

Fernando Morbeck Almeida Coelho

**AVALIAÇÃO DE CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES E
CRITÉRIOS DE POSITIVIDADE EM RESSONÂNCIAS MAGNÉTICAS
MULTIPARAMÉTRICAS CATEGORIAS ≥ 3 DA VERSÃO 2.1 DO PI-RADS
NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA**

Presidente da banca: Prof. Dr. Ronaldo Hueb Baroni

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Ariê Carneiro

Prof. Dr. William Carlos Nahas

Prof. Dr. Valdair Francisco Muglia

Membros suplentes:

Prof. Dr. Edson Amaro Junior

Prof. Dr. Maurício Dener Cordeiro

Aprovada em: 08/08/2024.

Dedicatória

Aos meus pais, Fernando e Aldalice, pelo exemplo, pelo carinho, pela inspiração, e por sempre estimular o conhecimento e o estudo.

Ao meu irmão, Leonardo, pelo companheirismo durante toda vida.

À minha esposa, Alessandra, pelo amor e carinho, e por sempre apoiar minha formação.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Ronaldo Hueb Baroni, meu orientador, professor, mentor e amigo, pelo exemplo e inspiração profissional, e por todas as oportunidades oferecidas, busca da excelência e desafios propostos.

À Profa. Dra. Thais Caldara Mussi de Andrade Gobbo pelo incentivo ao crescimento profissional e amizade, e pela dedicação em todas as etapas deste projeto.

Às Dras. Cássia Franco Tridente, Larissa Fernandes Moreira e Isabel Passos Vilas Boas pela dedicação de várias horas na avaliação dos exames e do banco de dados, sempre acreditando na importância deste projeto.

Aos Profs. Drs. Ariê Carneiro, Marcelo Queiroz e Maurício Cordeiro pelas críticas construtivas na minha banca de qualificação.

Aos Profs. Drs. William Nahas, Ariê Carneiro e Valdair Muglia pela participação e comentários na minha Defesa.

Aos Profs. Drs. Gilberto Szarf, Hilton Muniz, Fábio Tanno e Edson Amaro por participarem como membros suplentes na minha banca de qualificação e defesa.

Aos Drs. Públio Cesar Cavalcante Viana e Fernando Ide Yamauchi pela amizade, pelo apoio durante minha formação e pela receptividade no grupo de Imagem Geniturinária do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao Prof. Dr. Manoel de Souza Rocha pela inspiração profissional e pelas orientações.

Aos meus assistentes do Hospital Heliópolis e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelos ensinamentos durante as diversas fases da residência.

Ao Prof. Dr. Marcos Guimarães Duarte por todo apoio durante minha residência no Hospital Heliópolis.

Aos meus grandes amigos da faculdade de medicina e residência médica, que tornaram toda trajetória da formação mais leve e tranquila.

Aos meus colegas radiologistas do Departamento de Imagem Abdominal do Hospital Israelita Albert Einstein e Instituto de Radiologia do Hospital das

Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo convívio e aprendizado contínuo.

Aos Drs. Filipe Bacellar de Faria e Eduardo Doria Pinto Rodrigues da Costa Filho, não somente pela amizade, mas por sempre estarem presentes e pelo apoio durante minha formação.

À minha família e aos meus amigos que sempre me apoiaram nos momentos fáceis e difíceis deste projeto.

Aos colegas do Departamento de Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo convívio nas discussões multidisciplinares e pelo constante incentivo profissional.

Aos colegas dos Departamentos de Radiologia Intervencionista e Patologia do Hospital Israelita Albert Einstein por colaborarem sempre que requisitados.

Aos profissionais do Setor de Ressonância Magnética do Hospital Israelita Albert Einstein por realizarem os exames de alta qualidade.

Aos professores e membros administrativos do Programa Acadêmico da pós-graduação *stricto sensu* da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein pelo auxílio em toda jornada do curso.

Aos pacientes com suspeita de neoplasia de próstata que espero ajudar com os resultados deste trabalho.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	x
Lista de tabelas e quadros	xii
Lista de abreviaturas	xiv
Resumo	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Revisão da anatomia zonal da próstata.....	4
2.2 Papel da ressonância magnética multiparamétrica na detecção de câncer de próstata clinicamente significativo.....	7
2.3 História do PI-RADS na detecção do câncer de próstata clinicamente significativo ..	8
3 MÉTODOS	11
3.1 Desenho e população.....	11
3.2 Aquisição das imagens de ressonância magnética	11
3.3 Procedimentos do estudo	12
3.4 Análise das imagens	14
3.5 Avaliação patológica.....	26
3.6 Análise estatística.....	26
4 RESULTADOS	29
4.1 Dados demográficos.....	29
4.2 Frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativo.....	30
4.2.1 Frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativo para PI-RADS agrupando zona periférica e zona de transição	30
4.2.2 Frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativo para PI-RADS na zona periférica	31
4.2.3 Frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativo para PI-RADS na zona de transição	33
4.2.4 Frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativo para densidade do antígeno prostático específico.....	35

4.3	Análise de regressão logística.....	36
4.3.1	Análise de regressão logística na zona periférica	36
4.3.2	Análise de regressão logística na zona de transição.....	37
4.4	Correlação entre PI-RADS e densidade do antígeno prostático específico.....	38
4.5	<i>Performance</i> diagnóstica do PI-RADS	38
4.5.1	<i>Performance</i> diagnóstica do PI-RADS agrupando zona periférica e zona de transição	38
4.5.2	<i>Performance</i> diagnóstica do PI-RADS na zona periférica	38
4.5.3	<i>Performance</i> diagnóstica do PI-RADS na zona de transição	40
4.5.4	Comparação da curva <i>receiver operating characteristic</i> entre os radiologistas....	40
4.5.5	<i>Performance</i> diagnóstica do PI-RADS associado à densidade do antígeno prostático específico na zona periférica	42
4.6	Análise de concordância interobservador	43
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÕES	52
7	ANEXOS.....	53
8	REFERÊNCIAS	60
	Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Anatomia zonal da próstata em plano sagital oblíquo	5
Figura 2. Correlação da anatomia zonal por meio de imagens de ressonância magnética ponderada em T2 no plano axial (imagem central)	6
Figura 3. Fluxograma da classificação do PI-RADS versão 2.1	10
Figura 4. Exame de ressonância magnética com PI-RADS 5 e biópsia transretal com fusão de imagens em tempo real	13
Figura 5. Padronização da mensuração da próstata para obtenção do volume	14
Figura 6. Fluxograma para assinalar a pontuação final do PI-RADS.....	17
Figura 7. Ressonância magnética mostrando alterações classificáveis como PI-RADS 1	17
Figura 8. Ressonância magnética mostrando alterações classificáveis como PI-RADS 2	18
Figura 9. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 3 na zona periférica	19
Figura 10. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 2+1 na zona de transição	20
Figura 11. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 3+1 na zona periférica.....	21
Figura 12. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 4 na zona periférica	22
Figura 13. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 4 na zona de transição	23
Figura 14. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 5 na zona periférica	24
Figura 15. Ressonância magnética mostrando achados indicativos de PI-RADS 5 na zona de transição.....	25
Figura 16. Padronização da mensuração de lesões na zona periférica e na zona de transição de acordo com o PI-RADS v2.1	26
Figura 17. Fluxograma do estudo mostrando sujeitos que realizaram ressonância magnética e biópsia de próstata.....	29

Figura 18. Curva <i>receiver operating characteristic</i> da análise da densidade do antígeno prostático específico para detecção de câncer de próstata clinicamente significativo na zona periférica	36
Figura 19. Comparação da <i>area under curve</i> da <i>receiver operating characteristic</i> entre os três radiologistas na zona periférica	41
Figura 20. Comparação da <i>area under curve</i> da <i>receiver operating characteristic</i> entre os três radiologistas na zona de transição	42

Lista de tabelas e quadros

Quadro 1. Pontuação da sequência T2 na zona periférica	15
Quadro 2. Pontuação da sequência T2 na zona de transição	15
Quadro 3. Pontuação da sequência de difusão na zona periférica e zona de transição	16
Quadro 4. Pontuação da sequência <i>dynamic contrast-enhanced</i> para zona periférica e zona de transição	16
Tabela 1. Parâmetros padronizados para ressonância magnética 3 Tesla.....	12
Tabela 2. Dados clínicos, radiológicos e patológicos.....	30
Tabela 3. Positividade do PI-RADS para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor agrupando zona periférica e zona de transição	31
Tabela 4. Positividade do PI-RADS para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor na zona periférica	31
Tabela 5. Positividade do PI-RADS fracionado para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor na zona periférica, considerando a classificação 3+1.....	32
Tabela 6. Positividade do PI-RADS modificado para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor na zona periférica, agrupando as categorias 3 e 3+1	33
Tabela 7. Positividade do PI-RADS para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor na zona de transição.....	33
Tabela 8. Positividade do PI-RADS fracionado para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor na zona de transição, considerando a classificação 2+1 e 3+1...	34
Tabela 9. Frequência de câncer de próstata clinicamente significativo agrupando zona periférica e zona de transição pelo critério de densidade do antígeno prostático específico	35
Tabela 10. Análise univariada e regressão logística múltipla para critérios clínicos e da ressonância magnética multiparamétrica para predição de câncer de próstata clinicamente significativo na zona periférica	37
Tabela 11. Regressão logística múltipla para critérios clínicos e da ressonância magnética multiparamétrica para predição de câncer de próstata clinicamente significativo na zona de transição	37

Tabela 12. <i>Performance</i> diagnóstica de todos os radiologistas agrupando zona periférica e zona de transição, considerando PI-RADS ≥ 3 como positivo para câncer de próstata clinicamente significativa	38
Tabela 13. <i>Performance</i> diagnóstica na zona periférica, considerando PI-RADS ≥ 3 como positivo para câncer de próstata clinicamente significativa	39
Tabela 14. <i>Performance</i> diagnóstica na zona de transição, considerando PI-RADS ≥ 3 como positivo para câncer de próstata clinicamente significativa	40
Tabela 15. <i>Performance</i> diagnóstica na zona periférica, considerando três cenários como positivo para câncer de próstata clinicamente significativa	43
Tabela 16. Avaliação de concordância interobservador entre os radiologistas para o PI-RADS agrupando zona periférica e zona de transição	43
Tabela 17. Avaliação de concordância interobservador entre os radiologistas para a pontuação do PI-RADS e das sequências multiparamétricas separando zona periférica e zona de transição	44
Tabela 18. Avaliação de concordância interobservador entre os radiologistas para extensão extraprostática dicotomizando em negativo e positivo agrupando zona periférica e zona de transição.....	44
Tabela 19. Avaliação de concordância interobservador entre os radiologistas para tamanho da lesão agrupando zona periférica e zona de transição	44

Lista de abreviaturas

ACR	<i>American College of Radiology</i>
AP	Anteroposterior
AUC	<i>Area under curve</i>
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
CaP	Câncer de próstata
CaPci	Câncer de próstata clinicamente insignificante
CaPcs	Câncer de próstata clinicamente significativa
CC	Craniocaudal
DCE	<i>Dynamic contrast-enhanced</i>
dPSA	Densidade de PSA
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i>
E	Especificidade
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EEP	Extensão extraprostática
EFMA	Estroma fibromuscular anterior
ESUI	<i>EAU Section of Urological Imaging</i>
ESUR	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
LL	Laterolateral
OR	<i>Odds ratio</i>
PI-RADS	<i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i>
PSA	Antígeno prostático específico (<i>Prostate-specific antigen</i>)
R1	Radiologista 1
R2	Radiologista 2
R3	Radiologista 3
RM	Ressonância magnética
RMmp	Ressonância magnética multiparamétrica
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SE	Sensibilidade
STARD	<i>Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies</i>
T2WI	<i>T2-weighted imaging</i>

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
US	Ultrassom
USG	Ultrassonografia
USPSTF	<i>US Preventive Services Task Force</i>
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
ZC	Zona central
ZP	Zona periférica
ZT	Zona de transição

Resumo

Introdução: A ressonância magnética multiparamétrica atualmente é o exame de primeira linha para estudar o câncer de próstata. Assim, o PI-RADS foi criado com intuito de padronizar a aquisição das imagens e interpretação dos exames. Apesar de amplamente aceito, sabe-se que existe uma ampla variação na frequência de câncer de próstata clinicamente significativa entre as categorias 4 e 5. Além disso, existe uma escassez na literatura de como a densidade do antígeno prostático específico pode incrementar a detecção de câncer clinicamente significativo. Por fim, a literatura é bastante heterogênea na avaliação se houve melhoria da reprodutibilidade da versão 2.1 do PI-RADS. **Objetivos:** Testar se existe diferença da frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativa entre as categorias 3 com *upgrade* para 4 (3+1) e categoria 4 intrínseca do PI-RADS versão 2.1. Estudar a frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativa para as categorias ≥ 3 do PI-RADS versão 2.1; avaliar a *performance* diagnóstica da ressonância magnética multiparamétrica isolada e com a densidade do antígeno prostático específico para detecção de câncer de próstata clinicamente significativo; e testar a concordância interobservador do PI-RADS versão 2.1 e de variáveis independentes da ressonância magnética multiparamétrica. **Métodos:** Estudo retrospectivo que incluiu sujeitos que realizaram ressonância magnética multiparamétrica 3 Tesla com subsequente biópsia com fusão de imagens. Três radiologistas com níveis de experiência diferentes analisaram todas as imagens de forma independente e cega, classificando de acordo com o PI-RADS (1 a 5), separando os critérios de *upgrade* do PI-RADS 3 para zona de transição em categoria 2+1 e categoria 3 intrínseco; e PI-RADS 4 para zona periférica e zona de transição em categoria 3+1 e categoria 4 intrínseca. Variáveis da ressonância magnética multiparamétrica e densidade do antígeno prostático específico também foram avaliados de forma independente, com análise da frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativo para todas as variáveis. Além disso, analisamos a *performance* diagnóstica da ressonância magnética multiparamétrica para todos os radiologistas e da ressonância magnética multiparamétrica associada à densidade do antígeno prostático específico. Por fim, testamos a concordância interobservador do PI-RADS e de outros parâmetros da ressonância magnética multiparamétrica. Câncer de próstata clinicamente significativo foi definida como grau ≥ 2

na classificação da *International Society of Urological Pathology*. **Resultados:** Foram incluídos 342 participantes (432 lesões), com média de idade de 63,3 anos, média da densidade do antígeno prostático específico de 0,13ng/mL² e frequência de câncer de próstata clinicamente significativa de 47,7%. Nós demonstramos uma frequência de câncer clinicamente significativa global de 23-36,6% para PI-RADS 3, 51,6-73,4% para PI-RADS 4 e 73,6-85,1% para PI-RADS 5. Na zona periférica, encontramos 17,9-35,1% para categoria 3, 39,3-68,4% para categoria 3+1, 63,4-81,4% para categoria 4 e 74,2-86% para categoria 5, com diferença estatisticamente significativa entre a taxa de câncer grau ≥ 2 entre as categorias 3+1 e 4. Na zona periférica, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia foram, respectivamente, 97,6, 38,5, 59,1, 94,6 e 68% para ressonância magnética multiparamétrica isolada e de 81,6, 73,5, 73,2, 81,9 e 77,3% para ressonância magnética associada à densidade do antígeno prostático específico. A concordância interobservador foi moderada para a pontuação PI-RADS e para sequência T2 e moderada a substancial para sequência de difusão. **Conclusão:** Nosso estudo demonstrou que existe diferença estatisticamente significativa na frequência de câncer de próstata clinicamente significativa entre a categoria 3+1 e categoria 4 intrínseco do PI-RADS versão 2.1 na zona periférica. Nós mostramos que a associação do PI-RADS com a densidade do antígeno prostático específico aumentou a acurácia e valor preditivo positivo na detecção do câncer grau ≥ 2 . Além disso, a concordância interobservador foi moderada para classificação PI-RADS na zona periférica e zona de transição.

Descritores: Neoplasias da próstata; Imagem por ressonância magnética multiparamétrica; Antígeno prostático específico; Detecção precoce de câncer; Sensibilidade e especificidade

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é altamente prevalente, estimando-se cerca de 288.300 novos casos nos Estados Unidos e 71.730 no Brasil em 2023.^(1,2) Embora o antígeno prostático específico (PSA – *prostate-specific antigen*) seja o mais utilizado biomarcador no rastreio do CaP, estudos questionam sua eficácia como método de rastreio populacional.⁽³⁾ O principal motivo é a baixa especificidade (E) o PSA para diferenciar condições malignas e benignas, consequentemente aumentado a taxa de diagnósticos (22-67%) e tratamentos (5-46%) de CaP clinicamente insignificante (CaPci).⁽⁴⁾ Neste cenário, o *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomenda cautela na pesquisa de lesões prostáticas com o uso exclusivo do PSA para que não aumente a taxa de detecção de CaPci.⁽⁵⁾ Em contrapartida, dois grandes ensaios clínicos, o ProtecT 2016 e o PIVOT 2017, enfatizam a necessidade de detecção precoce do CaP clinicamente significativo (CaPcs) que necessita de tratamento ativo, com intuito de reduzir as taxas de mortalidade relacionadas ao CaP.^(6,7)

Paralelamente, os avanços tecnológicos e o aumento da disponibilidade de aparelhos de ressonância magnética (RM) estão diretamente relacionados à maior utilização do método na avaliação da próstata.^(8,9) Este exame de imagem tem papel importante na detecção, estadiamento, reestadiamento, seguimento de pacientes com biópsia prévia negativa e vigilância ativa.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ Um dos principais impactos da RM multiparamétrica (RMmp) é o aumento da detecção e localização do CaPcs e a redução dos diagnósticos de CaPci.^(11,15-20) Entretanto, o uso da RMmp na prática clínica é um desafio devido à heterogeneidade da qualidade de imagem entre os centros diagnósticos e da interpretação das imagens entre os radiologistas, gerando variações da acurácia na detecção do CaPcs.⁽²¹⁻²⁹⁾

Dessa forma, a *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) criou o *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS) em 2012 com intuito de padronizar a aquisição de imagens e a interpretação da RMmp de próstata na investigação da CaPcs.⁽³⁰⁾ Em 2014, juntamente com o *American College of Radiology* (ACR) e o AdMeTech Foundation, foi implementada a versão 2 do PI-RADS (PI-RADS v2),⁽³¹⁾ cuja principal alteração foi a introdução do conceito de sequência dominante, que varia de acordo com a localização da lesão. Em 2019, foi lançada a versão 2.1 (v2.1) do PI-RADS que teve como um dos principais objetivos aumentar a concordância interobservador.⁽³²⁾

No geral, apesar dos avanços do PI-RADS ao longo dos anos, estudos mostram grande variabilidade na taxa de detecção do CaP tanto na zona periférica (ZP) como na zona de transição (ZT) quando comparadas as categorias 3, 3 com *upgrade* para 4 (3+1), 4 e 5.⁽³³⁻³⁵⁾ Publicações anteriores demonstraram baixo valor preditivo positivo (VPP) da categoria 4 em relação à categoria 5 no PI-RADS v2.^(36,37) Isto pode ser parcialmente explicado devido ao *upgrade* das lesões indeterminadas (categoria 3) para a categoria 4 quando apresentam *dynamic contrast-enhanced* (DCE) positivo na ZP ou marcada restrição à difusão na ZT.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Vários estudos validaram a utilização do PI-RADS, demonstrando maior acurácia na detecção do CaPcs e redução do diagnóstico de CaPci.^(19,33,34,38,41-45) Uma metanálise demonstrou sensibilidade (SE) de 89% e especificidade (E) de 73%.⁽⁴³⁾ Por outro lado, a reprodutibilidade do PI-RADS entre radiologistas continua sendo motivo de discussões. Em relação à moderada concordância interobservador demonstrada na maioria dos estudos, Tamada et al.⁽⁴⁶⁾ mostraram, em uma análise retrospectiva comparando a detecção de CaP na ZT entre as versões 2 e 2.1 do PI-RADS, uma melhoria na reprodutibilidade da versão 2.1. Contudo, uma metanálise não encontrou diferença estatisticamente significativa da concordância interobservador entre a v2 e v2.1 do PI-RADS.⁽⁴⁷⁾

Além da RMmp, outro critério utilizado na tentativa de aumentar a acurácia da predição do CaPcs é a densidade do PSA (dPSA). Nesse sentido, estudos realizados avaliando a união entre a dPSA e a RMmp tem mostrado incremento na detecção dos cânceres prostáticos.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ Porém, ainda existe uma escassez na literatura avaliando a correlação da dPSA com o sistema de pontuação do PI-RADS v2.1.

Dessa forma, persistem lacunas na literatura, como a ampla variação da positividade de CaPcs entre as lesões enquadradas nas categorias 4 e 5 do PI-RADS, bem como na utilização da dPSA como fator auxiliar na detecção de câncer significativo. Por isso, pesquisas neste cenário são recomendadas pelo PI-RADS *Steering Committee*.⁽³²⁾

A hipótese testada neste estudo foi que a diferença da positividade entre as categorias 4 e 5 do PI-RADS v2.1 na detecção do CaPcs ocorre devido ao *upgrade* das lesões indeterminadas (categoria 3) para lesões com alta probabilidade de neoplasia clinicamente significativa (categoria 4). Além disso, presumimos que o valor agregado da dPSA pode guiar a conduta de biópsia nas lesões categorias 3 e 3+1.

1.1 Objetivos

1. Testar se existe diferença da frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativa entre as categorias 3 com *upgrade* para 4 (3+1) e categoria 4 intrínseca do PI-RADS versão 2.1;
2. Estudar a frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativa para as categorias ≥ 3 do PI-RADS versão 2.1 na zona periférica e zona de transição;
3. Testar se existe correlação entre a densidade do antígeno prostático específico e o PI-RADS versão 2.1 na detecção de câncer de próstata clinicamente significativa;
4. Avaliar a performance diagnóstica da ressonância magnética multiparamétrica isolada e da ressonância magnética multiparamétrica com a densidade do antígeno prostático específico para detecção de câncer de próstata clinicamente significativa;
5. Testar a concordância interobservador do PI-RADS versão 2.1 na avaliação das lesões prostáticas entre radiologistas de diferentes níveis de experiência;
6. Testar a concordância interobservador de variáveis independentes da ressonância magnética multiparamétrica de acordo com os critérios estabelecidos pelo PI-RADS versão 2.1 entre radiologistas de diferentes níveis de experiência.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Revisão da anatomia zonal da próstata

O reconhecimento da anatomia zonal é essencial para a correta aplicação do PI-RADS e interpretação da RM de próstata.

A anatomia zonal proposta por McNeal divide a próstata em quatro zonas: ZP, ZT, zona central (ZC) e EFMA.⁽⁵¹⁾

A ZP representa o maior volume prostático, constituindo cerca de 70%. Apresenta formato discoide e a maioria dos cânceres originam-se desta área.

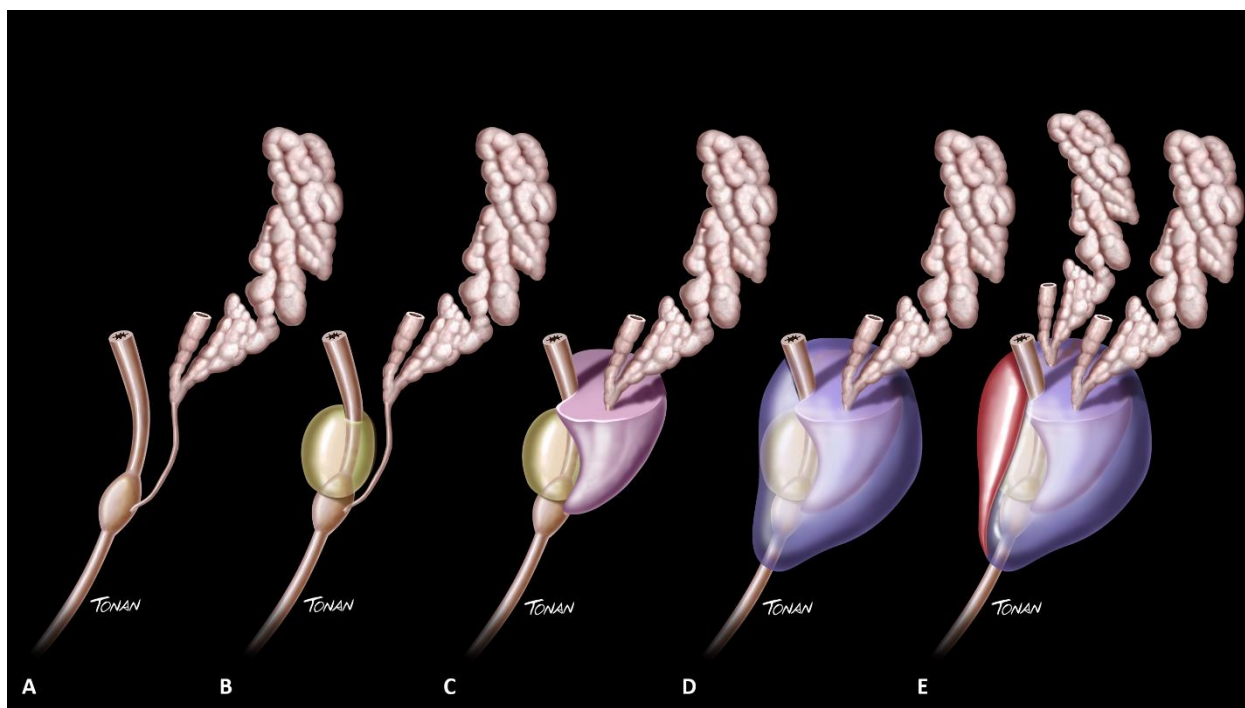
A ZC constitui aproximadamente 25% da próstata e está localizada nas regiões basais e posterior, circundando os ductos ejaculatórios.

A ZT está localizada ao redor da uretra nas suas margens anterior e laterais. Os nódulos de hiperplasia originam-se desta área.

O EFMA está situado na superfície anterior da próstata e não apresenta tecido glandular.

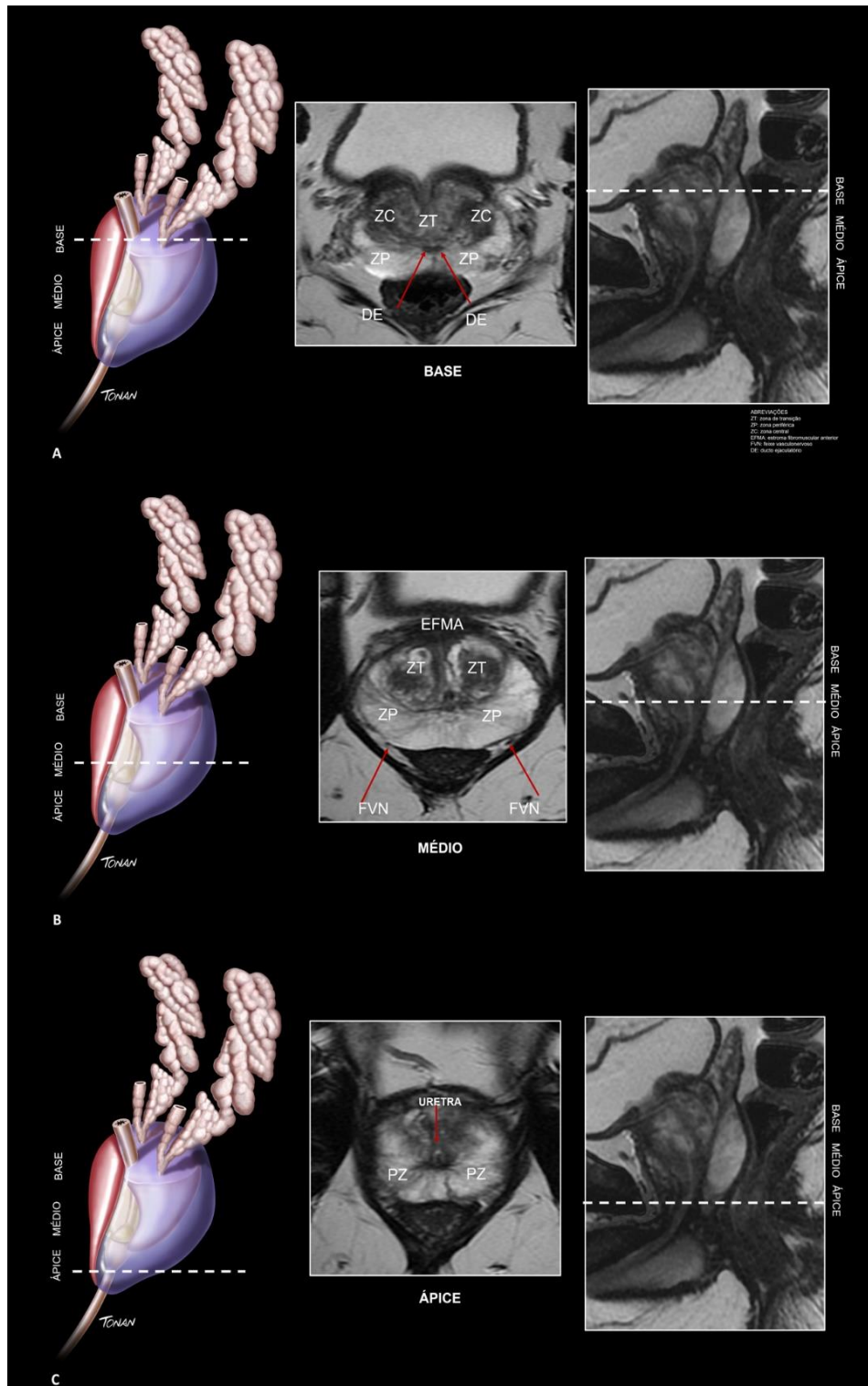
A uretra prostática é um importante reparo anatômico para o entendimento da anatomia. Esta apresenta uma angulação anterior de aproximadamente 35° no plano entre as porções proximal e distal. O *verumontanum* está localizado nesta área de leve acotovelamento, onde recebe os ductos ejaculatórios provenientes das vesículas seminais.

A figura 1 mostra o desenho esquemático da anatomia zonal da próstata. A figura 2 mostra a correlação do desenho esquemático da figura 1 com imagens de RM no plano axial em três níveis distintos: base, terço médio e ápice.



(A) Uretra prostática com a dilatação focal representando o *verumontanum* na transição dos segmentos proximal e distal. Observe a desembocadura do ducto ejaculatório (DE) no *verumontanum*. (B) O desenho amarelo representa a zona de transição (ZT) circundando o segmento proximal da uretra prostática. Em pacientes idosos, a ZT tende a expandir devido ao crescimento de nódulos de hiperplasia. (C) A estrutura lilás circundando o DE representa a zona central (ZC). Note seu posicionamento habitual na porção posterior da base da próstata. (D) A estrutura roxa representa a zona periférica (ZP) que se estende da base ao ápice. Na porção mais apical, a ZP circunda toda a uretra. (E) Estroma fibromuscular anterior (EFMA) em vermelho na superfície anterior da glândula.

Figura 1. Anatomia zonal da próstata em plano sagital oblíquo



(A) Imagem ao nível da base da próstata evidenciando a zona periférica (ZP), zona central (ZC), zona de transição (ZT) e ductos ejacatórios (DE). Observe o alto sinal típico da ZP e o sinal heterogêneo habitual da ZT. A ZC tipicamente apresenta sinal mais baixo na sequência ponderada em T2. (B) Corte axial no nível do terço médio da glândula enfatizando o estroma fibromuscular anterior (EFMA) na superfície anterior da próstata e os feixes vasculonervosos (FVN) (setas vermelhas) que estão localizados na gordura periprostática às 5 horas e 7 horas. (C) Imagem do ápice da próstata sinalizando a uretra (seta vermelha), destacando importante componente de ZP nesta topografia.

Figura 2. Correlação da anatomia zonal por meio de imagens de ressonância magnética ponderada em T2 no plano axial (imagem central)

2.2 Papel da ressonância magnética multiparamétrica na detecção de câncer de próstata clinicamente significativa

A RMmp da próstata atualmente é o exame de primeira linha na seleção dos indivíduos que precisam realizar biópsia devido ao risco aumentado de CaPcs.^(52–54)

O *trial* multicêntrico e prospectivo PRECISION avaliou sujeitos com suspeita de CaP randomizando-os em dois braços: biópsia sem RMmp prévia e biópsia se RMmp com achado suspeito para CaPcs.⁽¹⁵⁾ No Grupo de Biópsia se RMmp positiva, o estudo mostrou maior frequência de detecção de CaPcs (12%), menor taxa de detecção de CaPci (redução de 13%) e 28% a menos de biópsias devido ao resultado negativo da imagem. A frequência de positividade de CaPcs para o PI-RADS versão 2.0 foi de 12% no PI-RADS 3, 60% no PI-RADS 4 e 83% no PI-RADS 5.

O estudo de acurácia diagnóstica PROMIS, pareado e multicêntrico, foi conduzido com a inclusão de indivíduos com RMmp prévia seguida de biópsia transretal randômica e guiada.⁽¹¹⁾ O Grupo de Biópsia Guiada foi mais sensível para detecção de CaPcs e menos específico quando comparado com o grupo de biópsia randômica, sendo respectivamente 93 *versus* 48% e 41 *versus* 96%. O artigo demonstrou que a RMmp evitou 27% de biópsias. Além disso, detectou 5% a menos de CaPci e permitiu a detecção de 18% a mais de CaPcs se realizada biópsia guiada para o achado positivo da RMmp. A frequência de positividade de CaPcs de acordo com a escala Likert foi de 20,8% para Likert 3, 58,3% para Likert 4 e 80,7% para Likert 5.

O *trial* multicêntrico, prospectivo e pareado MRI-FIRST não demonstrou diferença na detecção de CaPcs entre as estratégias de biópsia transretal randômica *versus* guiada, sendo respectivamente 29,9 *versus* 32,3% ($p=0,38$).⁽¹⁶⁾ Contudo, a estratégia de biópsia combinada (randômica e guiada) mostrou incremento na detecção de câncer *International Society of Urological Pathology* (ISUP) ≥ 2 (37,5%).

O estudo multicêntrico e prospectivo 4M mostrou avaliou dois grupos de indivíduos com suspeita de CaP: Biópsia Guiada *In-Bore* e Biópsia Randômica.⁽¹⁷⁾ O Grupo de Biópsia Guiada permitiu a redução do número de fragmentos obtidos (89%) e redução da necessidade de biópsia (49%) devido RMmp negativa. Além disso, o Grupo de Biópsia Randômica detectou 20% a mais de CaPci.

A metanálise da Cochrane que avaliou a *performance* diagnóstica da RMmp comparando com o *template* da biópsia evidenciou uma SE de 91% e E de 37% para ISUP ≥ 2 .⁽¹⁸⁾

O *trial* multicêntrico, controlado e randomizado FUTURE avaliou indivíduos com RMmp antes da biópsia e com biópsia prévia negativa.⁽⁵⁵⁾ O objetivo foi comparar a taxa de detecção de CaPcs entre os diferentes métodos de biópsia guiada: biópsia com fusão de imagens da RM, biópsia cognitiva e biópsia *in-bore*. O estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os três métodos para detecção de CaPcs.

Com elevado nível de evidência, a RMmp demonstrou ser uma ferramenta de primeira linha para aumentar a detecção de CaPcs, reduzir a detecção de CaPci e diminuir a necessidade de biópsias desnecessárias. Adicionalmente, a RMmp apresenta elevada SE, permitindo afastar de forma confiável CaPcs nos exames negativos.

2.3 História do PI-RADS na detecção do câncer de próstata clinicamente significativa

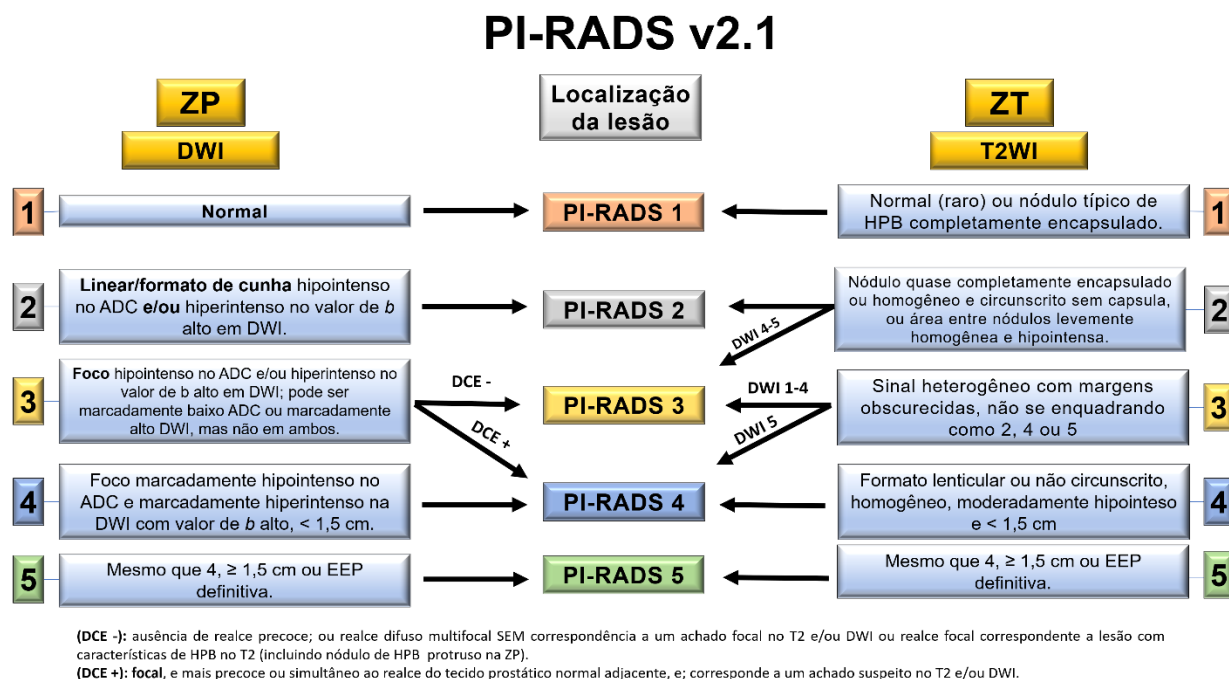
Os relatórios estruturados permitem a convergência das informações, mesmo entre radiologistas e centros diferentes ao redor do mundo. O principal objetivo é reduzir a ambiguidade e, conseqüentemente, incrementar o acesso aos dados e melhorar e simplificar sua coleta para pesquisas científicas e controle de qualidade. O uso de relatórios estruturados na radiologia ocorreu inicialmente na imagem da mama em 1993 por meio do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS). Desde sua criação, o BI-RADS foi amplamente aceito entre radiologistas e equipe multidisciplinar envolvida no cuidado desta população.

Com o aumento da aplicação da RMmp no estudo da próstata, o sistema de relatório estruturado foi também proposto. A *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) criou o *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS) em 2012 com intuito de padronizar a aquisição de imagens e a interpretação da RMmp de próstata na investigação da CaPcs.⁽³⁰⁾

Em 2014, juntamente com o *American College of Radiology* (ACR) e o AdMeTech Foundation, foi implementado o PI-RADS v2,⁽³¹⁾ destacando-se a introdução do conceito de sequência dominante, a qual varia de acordo com a localização da lesão: sequência T2 (*T2-weighted imaging* - T2WI) para lesões da ZT e a sequência de difusão (*diffusion-weighted imaging* [DWI]) para as lesões da ZP. Além disso, foi simplificada a avaliação do estudo de DCE, que apresentou um menor papel na classificação das lesões, principalmente realizando o *upgrade* das lesões da ZP da categoria 3 para 4. Além disso, outras importantes mudanças foram a criação da graduação da restrição à difusão (discreto/moderado *versus* acentuado); utilização do tamanho da lesão (15mm) para diferenciar entre as categorias 4 e 5; e a retirada da espectroscopia.⁽³¹⁾

A v2.1 do PI-RADS, lançada em 2019, teve como um dos principais objetivos aumentar a concordância interobservador.⁽³²⁾ As atualizações mais importantes ocorreram na avaliação da ZC, do estroma fibromuscular anterior (EFMA) e da ZT, bem como na interpretação das imagens de DWI. Na ZC, o achado indicativo de CaP é o realce precoce e/ou assimetria entre os lados direito e esquerdo nas imagens em T2WI, ADC ou DWI com valor de b alto. A avaliação do EFMA também segue esta linha de análise, devendo-se considerar simetria, sinal no T2, mapa ADC e DWI com valor de b alto. Os achados da ZT também foram mais bem detalhados, devendo ser pontuadas as lesões/regiões entre nódulos ou os nódulos mal delimitados com restrição à difusão maior que o plano de fundo. Por outro lado, a caracterização de múltiplos nódulos com aparências similares e com restrição à difusão não devem ser pontuados. Em relação à DWI, foi determinado no PI-RADS v2.1 que as alterações focais com baixo sinal no ADC e/ou alto sinal na DWI com valor de b alto devem ser classificadas na categoria 3 (inclusive as lesões com marcado baixo sinal no ADC ou marcado alto sinal na DWI com valor de b alto, mas não em ambos). Enquanto isso, as imagens lineares e/ou em cunha com hipossinal no ADC e/ou alto sinal na DWI com valor de b alto devem ser enquadradas na categoria 2.

O fluxograma resumido de pontuação do PI-RADS v2.1 está demonstrado na figura 3.



T2WI: *T2-weighted imaging*; DWI: *diffusion-weighted imaging*; DCE: *dynamic contrast-enhanced*; ZP: zona periférica; ZT: zona de transição.

Fonte: Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol*. 2019;76(3):340-51.⁽³²⁾

Figura 3. Fluxograma da classificação do PI-RADS versão 2.1

O PI-RADS é um método bem estabelecido no contexto de detecção de CaPcs, com elevada SE. Na metanálise de Zhang et al.,⁽⁴⁵⁾ a SE reportada da v2 utilizando como ponto de corte para biópsia o PI-RADS 3 foi de 85%, com variação do valor preditivo negativo (VPN) de 26 a 92%. Apesar dos avanços da técnica, ainda existe elevada taxa de falso positivo. Nesta mesma metanálise, a E foi de 71%, com o VPP variando de 54 a 97%.⁽⁴⁵⁾ Um estudo multicêntrico e retrospectivo mostrou que o VPP é de 35% para PI-RADS ≥ 3 e 49% para PI-RADS ≥ 4 .⁽³⁷⁾ Uma revisão sistemática e metanálise mostrou um VPP global para detecção de CaPcs de 40% e na análise de subgrupo para cada pontuação do PI-RADS evidenciou 8% para PI-RADS 2, 13% para PI-RADS 3, 40% para PI-RADS 4 e 69% para PI-RADS 5.⁽⁵⁶⁾

3 MÉTODOS

3.1 Desenho e população

Este foi um estudo unicêntrico e retrospectivo com a utilização do banco de dados de 1508 indivíduos consecutivos submetidos a RMmp da próstata com subsequente biópsia guiada por fusão de imagens de RM e ultrassom (US) entre janeiro de 2013 e outubro de 2019 no Setor de Diagnóstico por Imagem do Hospital Israelita Albert Einstein. Os comitês institucionais e nacionais de ética em pesquisa aprovaram nosso estudo (Nº do projeto SGPP: 4059-20 e Nº CAAE: 29727120.0.0000.0071). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aplicado para os três radiologistas que analisaram as imagens (Anexo 1). Houve a isenção da aplicação do TCLE para os sujeitos que realizaram os exames de RMmp com biópsia subsequente (Anexo 2). O estudo foi realizado seguindo os protocolos do *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies* (STARD).⁽⁵⁷⁾

Os critérios de inclusão foram i) pacientes do sexo masculino maiores de 18 anos; ii) exames realizados em aparelho de RM 3 Tesla; iii) indicação do exame de detecção de CaP; iv) biópsia na instituição.

Os critérios de exclusão foram i) baixa qualidade da imagem (PI-QUAL ≤ 3);^(58,59) ii) RMmp incompleta; iii) RM sem o contraste paramagnético endovenoso; iv) biópsia prostática guiada por fusão cognitiva ou sem fusão de imagens (randômica); v) intervalo entre a RMmp e a biópsia guiada por fusão de imagens de RM e US maior que 6 meses; vi) não identificação de lesão focal prostática concordante entre a RMmp e a biópsia; vii) dados clínicos, radiológicos ou patológicos incompletos; viii) tratamento prévio de CaP.

3.2 Aquisição das imagens de ressonância magnética

Todos sujeitos foram submetidos ao exame de RM 3 Tesla (Magnetom Prisma, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany and Malvern, PA; Discovery MR 750W, GE Healthcare, Little Chalfont, UK; Ingenia, Philips Research, Eindhoven, Netherlands; Biograph mMR, Siemens Medical Solutions, Erlangen,

Germany and Malvern, PA) com bobina de torso ou corpo de pelo menos 12 canais e sem bobina endorretal. Nosso protocolo de rotina da RM 3 Tesla seguiu os parâmetros mínimos preconizados pelo PI-RADS v2.1 e está sumarizada na tabela 1.⁽³²⁾ O meio de contraste extracelular baseado em gadolínio (Magnevistan entre 2013 e 2019; Gadovist a partir de 2019 - Bayer, Leverkusen, Alemanha) foi injetado em veias da fossa cubital, com fluxo de 2mL/segundo, na dose de 0,1mmol/Kg. Os indivíduos realizaram o preparo intestinal padrão da instituição que consistia em dieta leve e uso de laxativo oral (Dulcolax®) 12 e 2 horas antes do exame.

Tabela 1. Parâmetros padronizados para ressonância magnética 3 Tesla

Parâmetros técnicos	T2WI	DWI	DCE*
Tipo de sequência	TSE	DWI	GRE
FOV (cm)	18-20	18-22	20-25
Tamanho da matrix	256 x 256	128 x 128	288 x 288
TR (ms)	5200	4000	3,5
TE (ms)	140-160	57	1,37
Saturação de gordura	-	SPAIR	Saturação de gordura
Fator EPI	-	128	-
Fator de aceleração	2	2	2
Médias de sinal	3	6-10	1
Espessura do corte (mm)/gap	3/0	3/0	3/0
Valor de <i>b</i> (s/mm ²)	-	50, 400, 800, 1500	-

*DCE foi obtido utilizando 15 imagens pós-contraste adquiridas com a resolução temporal de 10-13 segundos cada. T2WI: T2-weighted imaging; DWI: *diffusion-weighted imaging*; DCE: *dynamic contrast-enhanced*; TSE: *turbo spin echo*; GRE: *gradient-echo*; FOV: *field of view*; TR: tempo de repetição; TE: tempo de *echo*; SPAIR: *spectral attenuated inversion recovery*; EPI: *echo-planar imaging*.

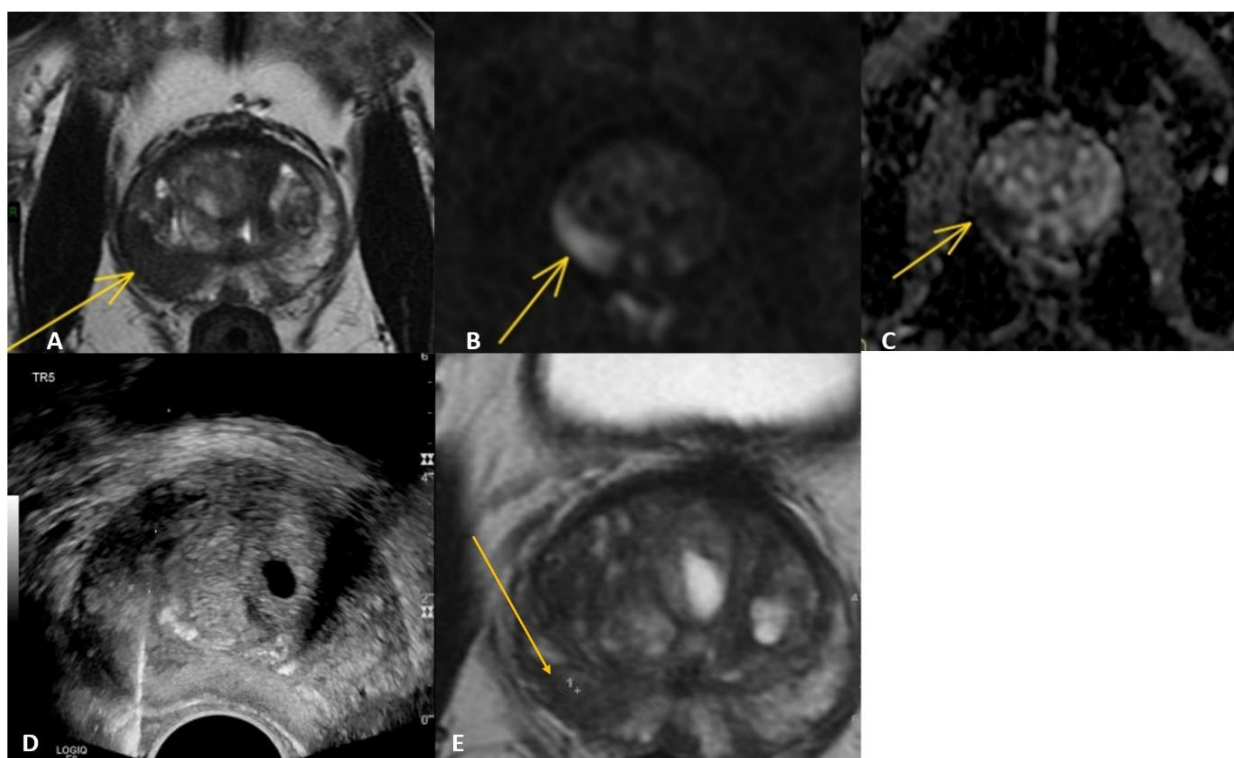
As imagens da RM foram anonimizadas e lidas na estação *Picture Archiving and Communication System* (PACS) (Kodak/Carestream; Carestream Health, Rochester, NY) pelos radiologistas participantes, de forma independente.

3.3 Procedimentos do estudo

Um *fellow* de radiologia abdominal foi responsável pela triagem inicial do banco de dados dos indivíduos pesquisados, selecionado todos os casos de biópsia guiada por fusão de imagens de RM e US que foram dirigidas para lesões focais, com estudo prévio de RMmp em aparelho 3 Tesla na nossa instituição.

Em sequência, um radiologista *expert* em imagem de próstata pelo critério da ESUR/*European Association of Urology* (EAU) *Section of Urological Imaging*

(ESUI) revisou todos os exames de RM para confirmar a concordância da localização da área biopsiada com a RMmp⁽²³⁾ (Figura 4). O mesmo radiologista anonimizou e desidentificou os estudos de RM elegíveis para pesquisa. Todas as áreas biopsiadas foram demarcadas com uma seta na sequência T2 plano axial e, posteriormente, colocadas em um arquivo único no formato PDF para que fossem utilizadas pelos radiologistas durante a interpretação retrospectiva das imagens. O título de cada imagem adicionada ao arquivo PDF repetiu a chave de anonimização dos exames no PACS (Anexo 3). No caso de mais uma lesão para o mesmo sujeito, as áreas avaliadas foram demarcadas como “área 1”, “área 2” e assim por diante. Esta metodologia foi utilizada para eliminar o viés de interpretação e para assegurar que todos os radiologistas revisassem a mesma área prostática.

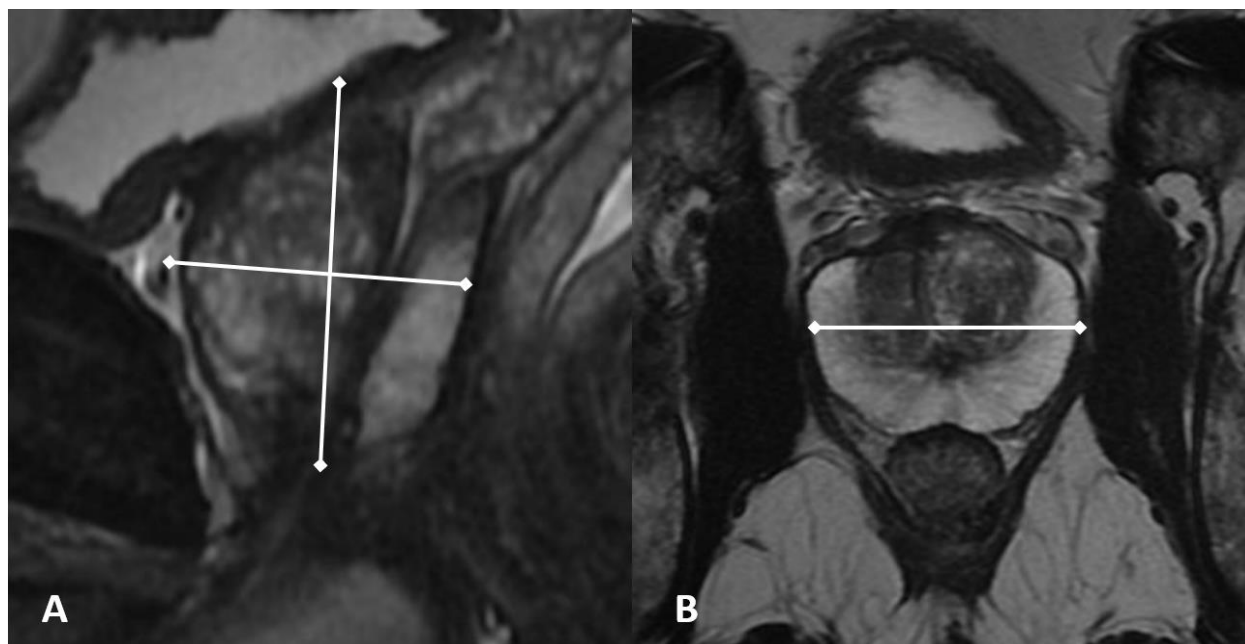


(A-C) Imagens axiais de ressonância magnética multiparamétrica (RMmp) nas sequências T2WI (A), DWI com alto valor de b (B) e mapa ADC (C) mostram extensa lesão com baixo sinal no T2WI e marcada restrição à difusão na zona periférica direita (setas amarelas), já com sinais de extensão para gordura periprostática. A classificação final foi PI-RADS 5. (D,E) Imagens de biópsia transretal com fusão de imagens de ultrassonografia (D) e ressonância magnética (E), notando-se a agulha atingindo a lesão suspeita em D. O anatomopatológico foi ISUP 2 (Gleason 7 3+4), confirmando a suspeita da RMmp.

Figura 4. Exame de ressonância magnética com PI-RADS 5 e biópsia transretal com fusão de imagens em tempo real

Nesta mesma etapa, o radiologista *expert* em imagem da próstata e gestor do banco de dados fez a mensuração do volume prostático pela fórmula elipsoide:

diâmetro máximo anteroposterior (AP) e diâmetro máximo craniocaudal (CC) (realizada na linha mediana do plano sagital T2); diâmetro máximo laterolateral (LL) (realizada no plano axial T2), sendo calculado por $AP \times CC \times LL \times 0,52^{(32)}$ (Figura 5). Além disso, foram coletados dados demográficos, clínicos e laboratorial, como idade, valor do PSA sérico e dPSA (calculado pela divisão do PSA pelo peso prostático na RMmp).



(A,B) Imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 nos planos sagital (A) e axial (B), demonstrando as medidas no eixo craniocaudal e anteroposterior em A e no eixo laterolateral em B.

Figura 5. Padronização da mensuração da próstata para obtenção do volume

3.4 Análise das imagens

Três radiologistas com especialização em imagem abdominal e níveis de experiência diferentes em imagem prostática pelos critérios ESUR/ESUI realizaram a revisão dos casos previamente selecionados, distribuídos da seguinte forma: radiologista 1 (R1) com critério para nível *expert*; radiologista 2 (R2) e radiologista 3 (R3) com critério para nível *basic*, contudo R2 com mais de 10 anos de atuação em imagem abdominal e R3 com 2 anos de experiência em imagem abdominal.⁽²³⁾

Todos os radiologistas avaliaram os exames de RMmp de acordo com a região de interesse demarcada no arquivo PDF fornecido pelo gestor do banco de dados. A leitura dos casos foi feita de forma independente e cega para as informações clínicas e para o relatório radiológico original, exceto para o conhecimento que todos os

sujeitos tinham sido submetidos à biópsia.

Após a análise da região de interesse demarcada utilizando as sequências ponderadas em T2WI, DWI com mapa ADC e DCE, os radiologistas assinalaram a pontuação de acordo com a localização (ZP *versus* ZT) preconizada pelo PI-RADS v2.1.⁽³²⁾ Todos os leitores avaliaram as imagens de acordo com a padronização do sistema de pontuação do PI-RADS v2.1 para T2WI na ZP (Quadro 1), T2WI na ZT (Quadro 2), DWI na ZP e ZT (Quadro 3) e DCE para ZP e ZT (Quadro 4).

Quadro 1. Pontuação da sequência T2 na zona periférica

Pontuação	T2WI para ZP
1	Sinal hiperintenso uniforme (normal)
2	Hipointensidade linear ou em cunha, ou hipointensidade difusa leve geralmente de margem indistinta
3	Intensidade de sinal heterogêneo ou moderada hipointensidade não-circunscrita, arredondada
4	Foco/massa circunscrita homogênea, com moderada hipointensidade, confinada à próstata e < 1,5cm no maior eixo
5	Mesmo que 4, mas ≥ 1,5cm no maior eixo ou sinais definitivos de extensão extraprostática/comportamento invasivo

T2WI: *T2-weighted imaging*; ZP: zona periférica.

Fonte: Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340-51.⁽³²⁾

Quadro 2. Pontuação da sequência T2 na zona de transição

Pontuação	T2WI para ZT
1	Aparência normal da ZT (raro) ou nódulo arredondado, completamente encapsulado ("nódulo típico")
2	Nódulo quase completamente encapsulado OU nódulo homogêneo e circunscrito sem capsula ("nódulo atípico"), OU área entre nódulos levemente homogênea e hipointensa
3	Sinal heterogêneo com margens obscurecidas. Inclui outros que não se enquadram como 2, 4 ou 5
4	Formato lenticular ou não circunscrito, homogêneo, moderadamente hipointeso e <1,5cm no maior eixo
5	Mesmo que 4, ≥1,5cm ou extensão extraprostática definitiva

T2WI: *T2-weighted imaging*; ZT: zona de transição.

Fonte: Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340-51.⁽³²⁾

Quadro 3. Pontuação da sequência de difusão na zona periférica e zona de transição

Pontuação	DWI para ZP e ZT
1	Sem anormalidade
2	Linear/formato de cunha hipointenso no ADC e/ou hiperintenso no valor de <i>b</i> alto em DWI
3	Foco hipointenso no ADC e/ou hiperintenso no valor de <i>b</i> alto em DWI; pode ser marcadamente baixo ADC ou marcadamente alto DWI, mas não em ambos
4	Foco marcadamente hipointenso no ADC e marcadamente hiperintenso na DWI com valor de <i>b</i> alto, < 1,5cm
5	Mesmo que 4, ≥1,5cm ou extensão extraprostática definitiva

DWI: *diffusion-weighted imaging*; ZP: zona periférica; ZT: zona de transição.

Fonte: Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. Eur Urol. 2019;76(3):340-51.⁽³²⁾

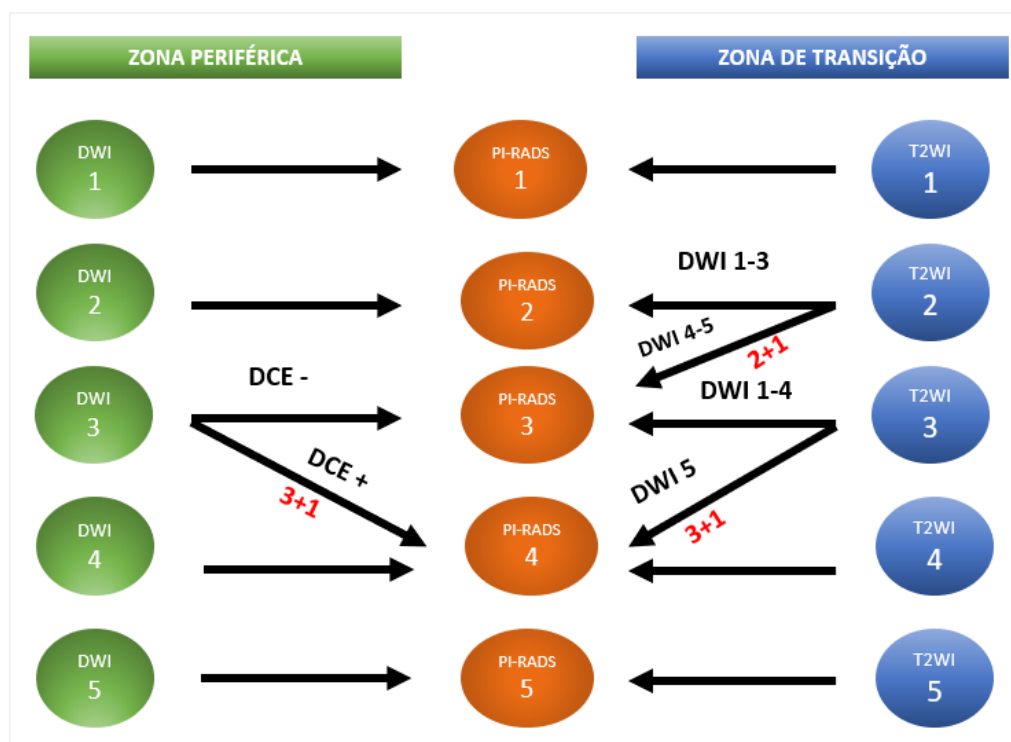
Quadro 4. Pontuação da sequência *dynamic contrast-enhanced* para zona periférica e zona de transição

Pontuação	DCE para ZP e ZT
(-)	Ausência de realce precoce; ou realce difuso multifocal SEM correspondência a um achado focal no T2 e/ou DWI ou realce focal correspondente a lesão com características de HPB no T2 (incluindo nódulo de HPB protruso na ZP)
(+)	Focal, e mais precoce ou simultâneo ao realce do tecido prostático normal adjacente, e; corresponde a um achado suspeito no T2 e/ou DWI

DCE: *dynamic contrast-enhanced*; ZP: zona periférica; ZT: zona de transição.

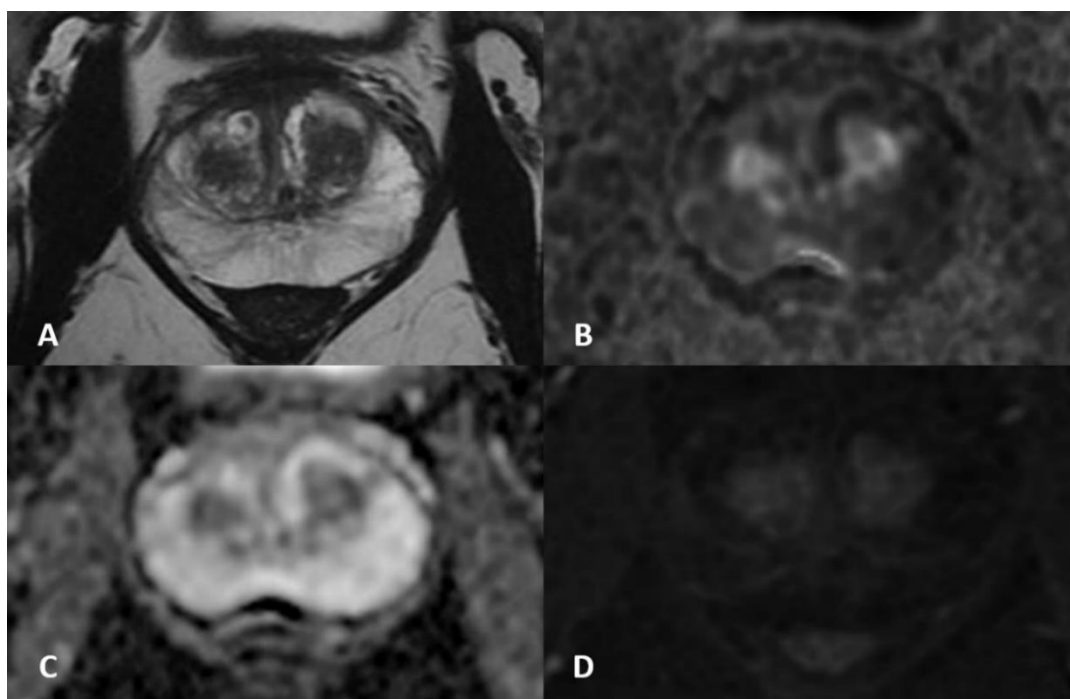
Fonte: Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. Eur Urol. 2019;76(3):340-51.⁽³²⁾

No final da interpretação da região de interesse previamente sinalizada, cada radiologista classificou a área de acordo com o PI-RADS v2.1.⁽³²⁾ As opções do PI-RADS final na ZP foram: 1, 2, 3, 3+1 (DWI-score 3 com DCE positivo), 4 e 5. Já para a ZT, o PI-RADS final foi dividido em: 1, 2, 2+1 (T2WI-score 2 com DWI-score ≥4), 3, 3+1 (T2WI-score 3 com DWI-score 5), 4 e 5. Para fins didáticos, denominamos a pontuação do PI-RADS de 1 a 5 de PI-RADS tradicional (PI-RADS_t). Além disso, avaliamos o PI-RADS fragmentado (PI-RADS_f) na ZP e ZT, considerando separadamente as classificações que recebem *upgrade* conforme a v2.1 do documento do PI-RADS.⁽³²⁾ A categorização e fluxograma para pontuação final do PI-RADS está reportada na figura 6. Exemplos de diversas categorias PI-RADS estão demonstradas nas figuras 7 a 15.



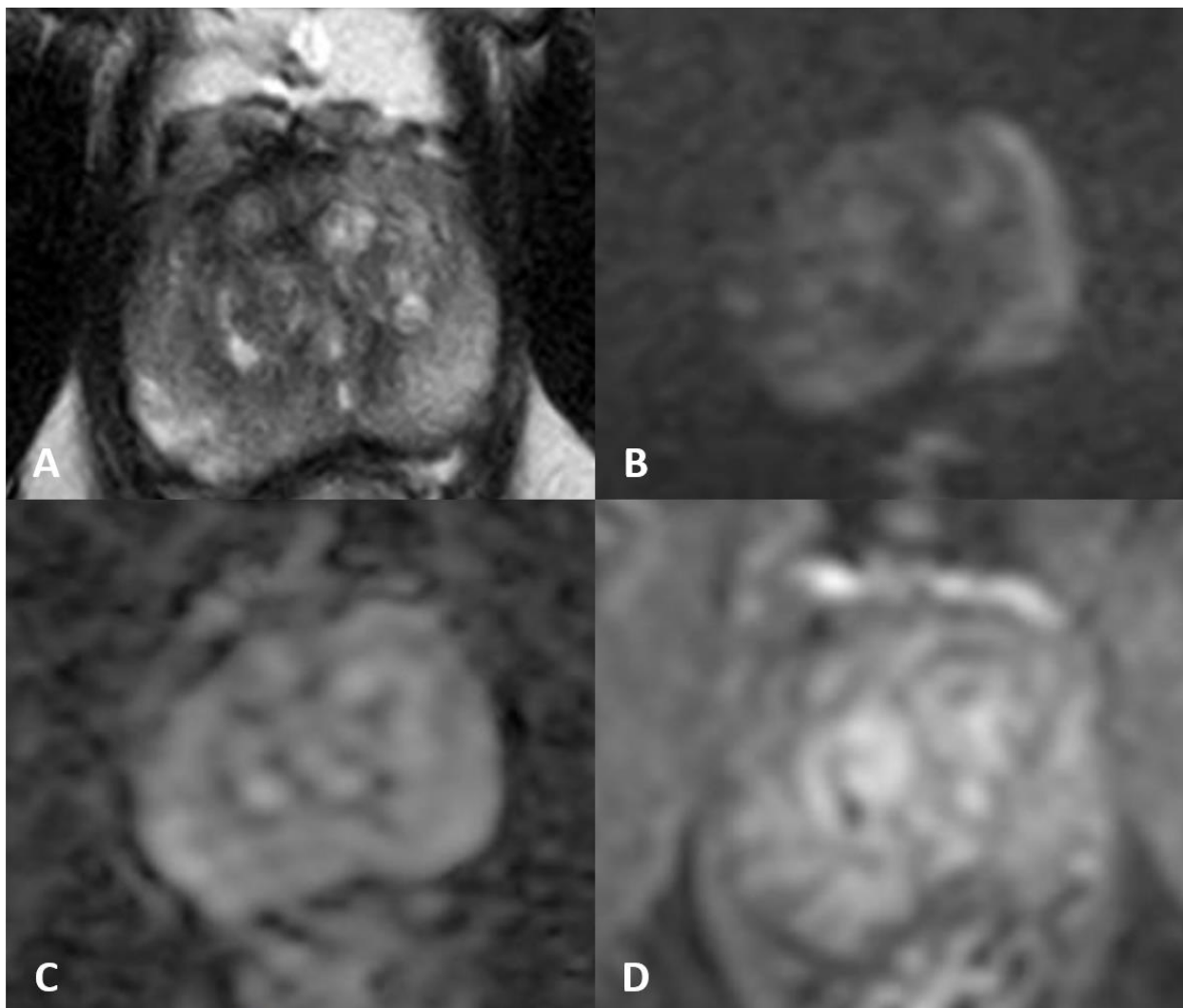
DWI: *diffusion-weighted imaging*; T2WI: *T2-weighted imaging*.

Figura 6. Fluxograma para assinalar a pontuação final do PI-RADS

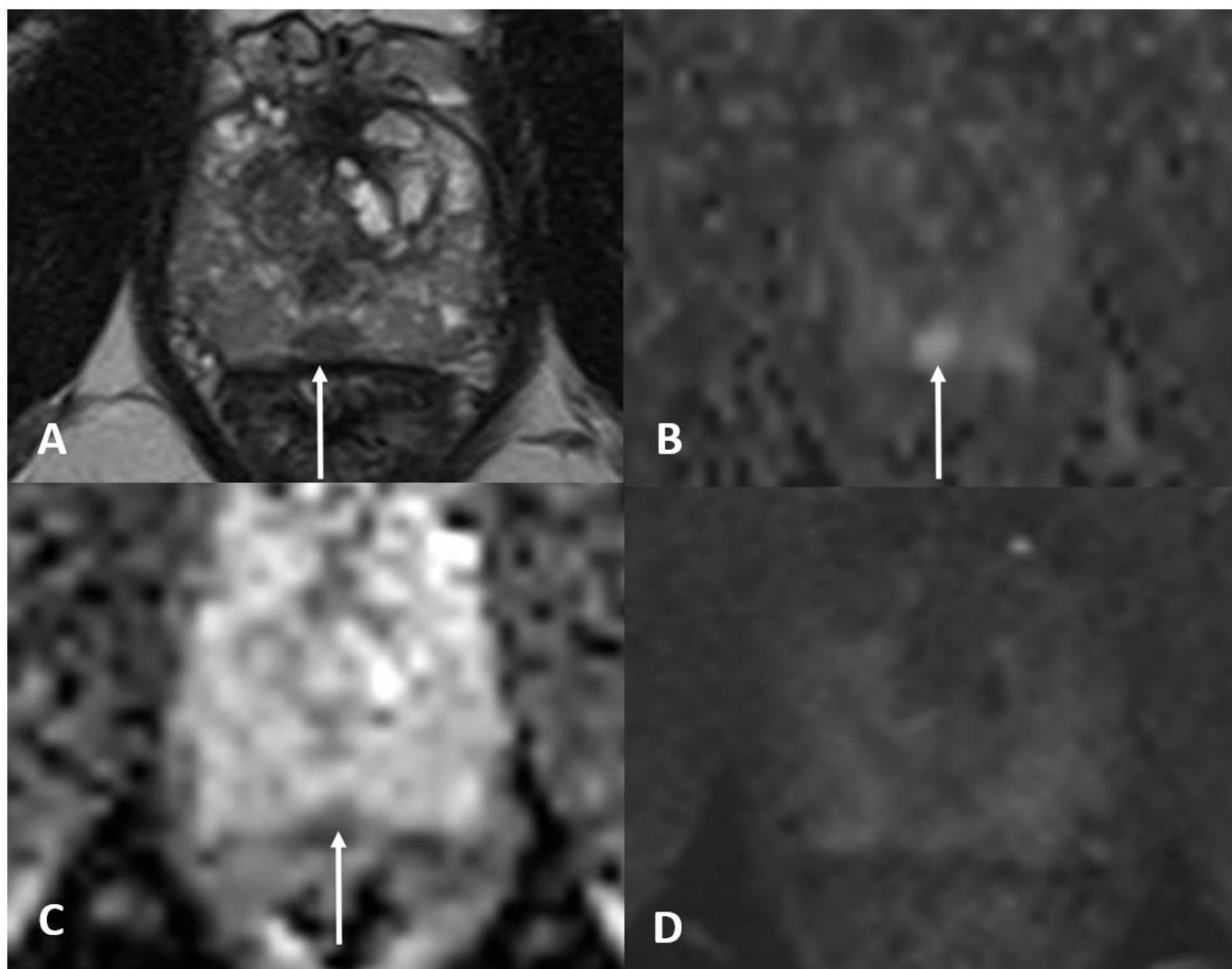


(A-D) Imagens de RMmp com sequências T2WI (A), DWI com alto valor de b (B), mapa ADC (C) e DCE (D) mostrando nódulos de hiperplasia típicos na zona de transição (ZT), e zona periférica (ZP) com sinal alto e homogêneo em T2WI. Os achados são classificados como PI-RADS 1 na ZP e na ZT.

Figura 7. Ressonância magnética mostrando alterações classificáveis como PI-RADS 1

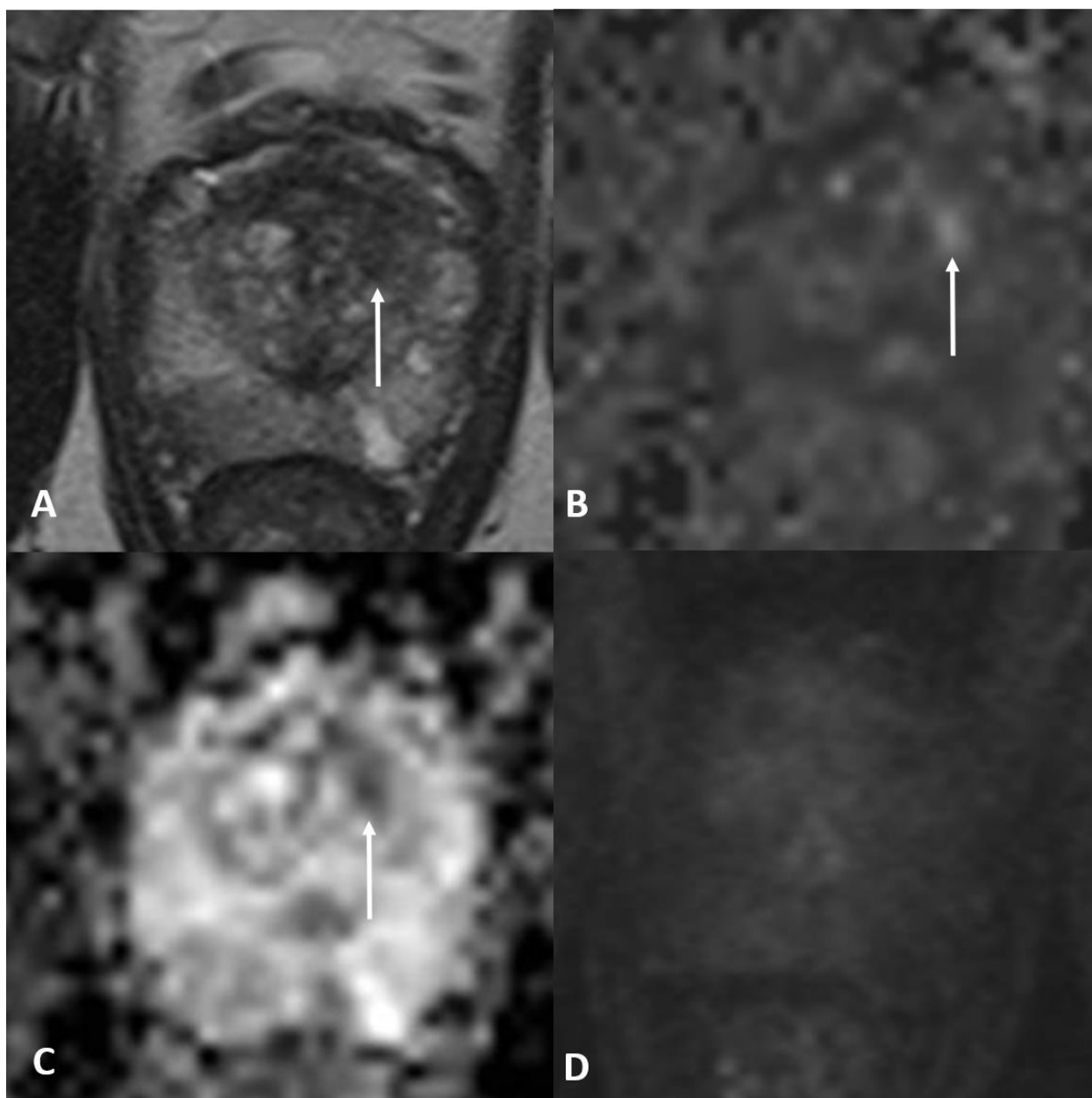


(A-D) Imagens de RMmp com sequências T2WI (A), DWI com alto valor de b (B), mapa ADC (C) e DCE (D) mostrando nódulos de hiperplasia típicos na zona de transição (ZP) e estrias com leve restrição à difusão na zona periférica (ZT). Os achados são classificados como PI-RADS 2 na ZP e PI-RADS 1 na ZT.
Figura 8. Ressonância magnética mostrando alterações classificáveis como PI-RADS 2



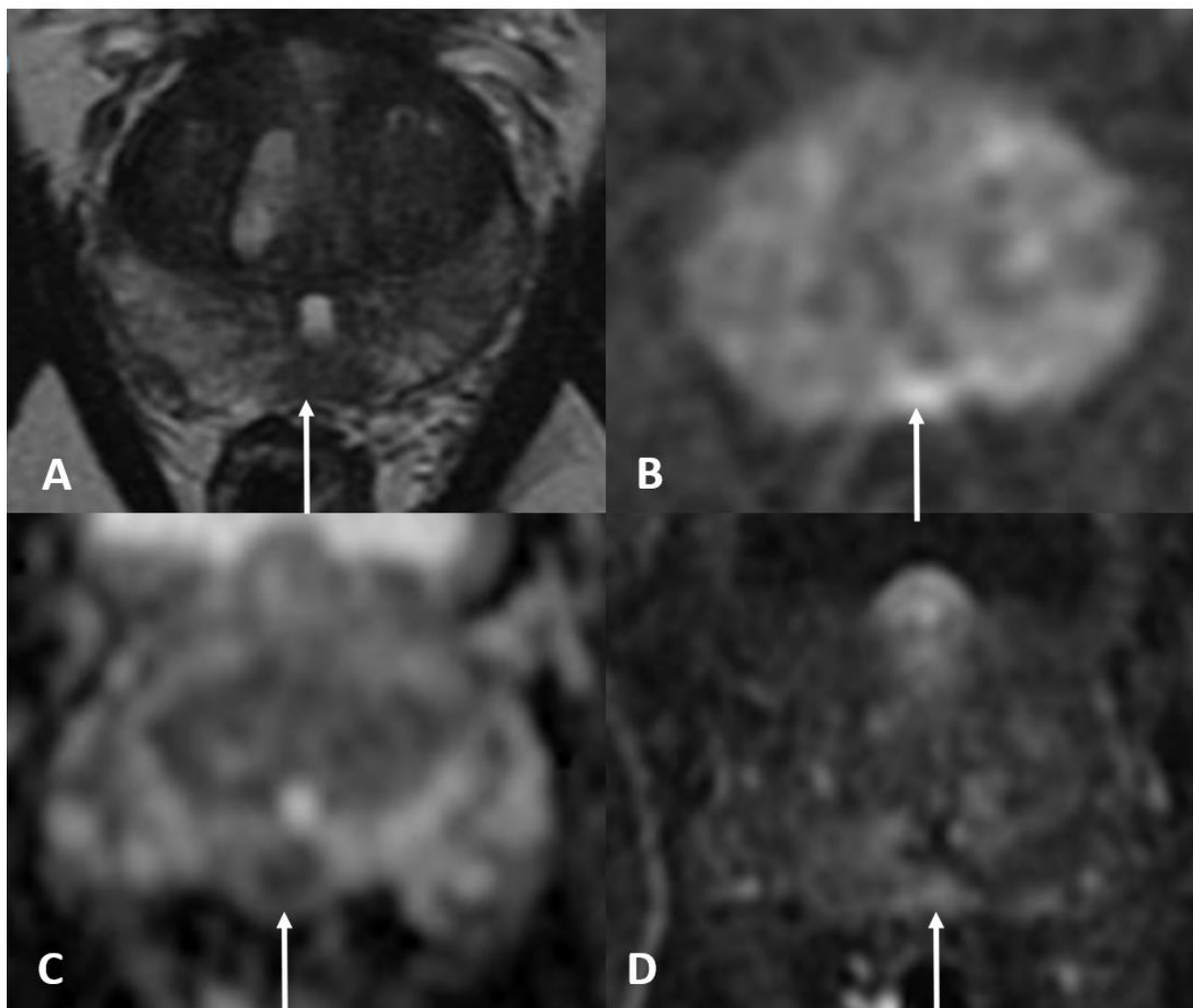
(A-D) Imagens de RMmp com sequências T2WI (A), DWI com alto valor de b (B), mapa ADC (C) e DCE (D) mostrando nódulos de hiperplasia típicos na zona de transição (ZP) e foco de baixo sinal em T2WI, moderada restrição à difusão (setas) (escore DWI-3) e sem franco hiper-realce no DCE (DCE negativo). O achado foi classificado como PI-RADS 3 na ZP e PI-RADS 2 na ZT. Realizada biópsia transretal com fusão de imagens, com resultado negativo para câncer de próstata.

Figura 9. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 3 na zona periférica



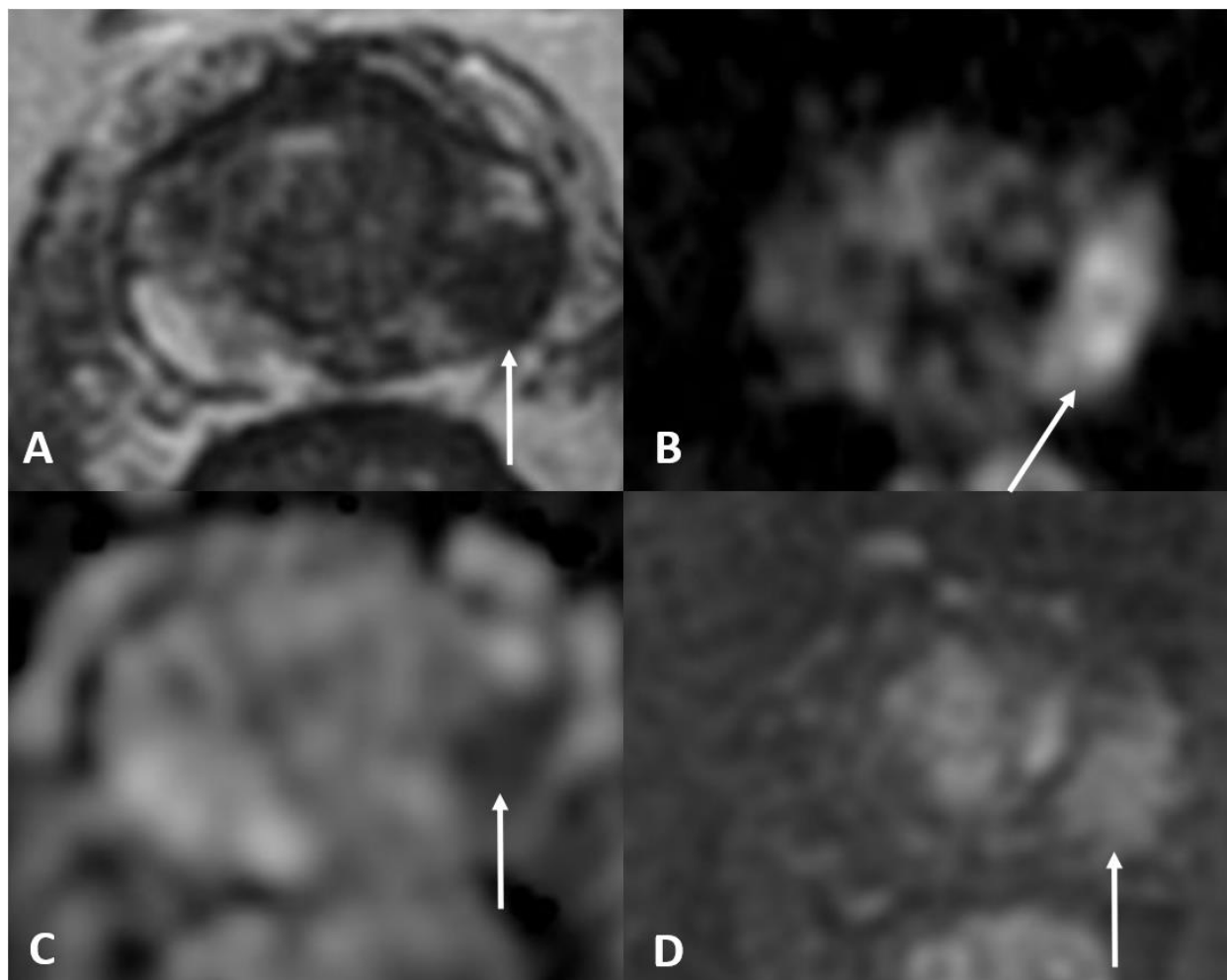
(A-D) Imagens de RMmp com sequências T2WI (A), DWI com alto valor de b (B), mapa ADC (C) e DCE (D) mostrando hipointensidade parcialmente delimitada em T2WI na zona de transição (ZT) esquerda (setas) (escore T2WI-2), com acentuada restrição à difusão (escore DWI-4). Zona periférica (ZP) com estrias com discreta restrição à difusão. O achado foi classificado como PI-RADS 2+1 na ZT e PI-RADS 2 na ZP. Realizada biópsia transretal com fusão de imagens, com resultado negativo para câncer de próstata.

Figura 10. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 2+1 na zona de transição



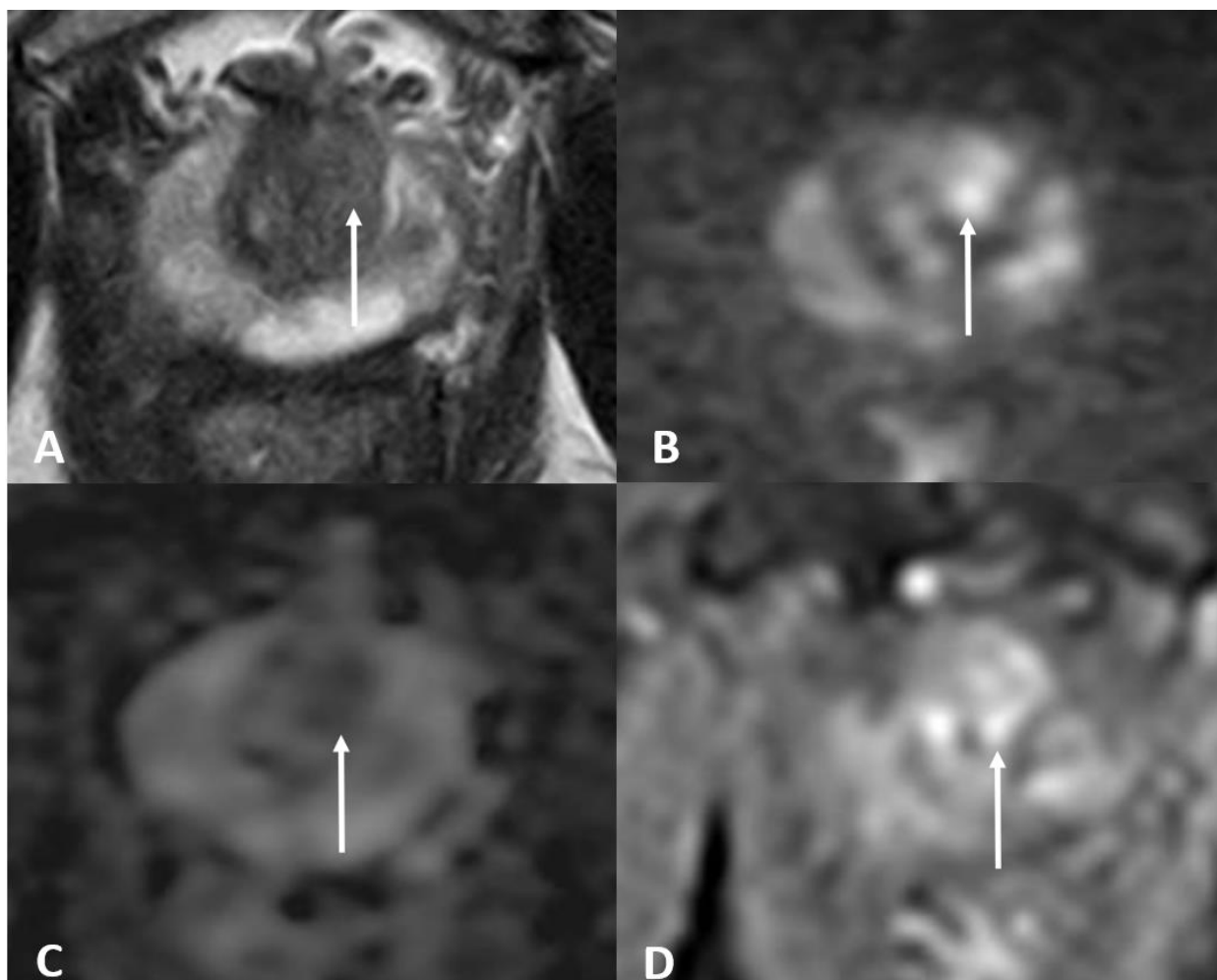
(A-D) Imagens de RMmp com sequências T2WI (A), DWI com alto valor de b (B), mapa ADC (C) e DCE (D) mostrando hipointensidade focal na linha média da zona periférica (ZP), com moderada restrição à difusão (escore DWI-3) e hiper-realce pelo contraste (DCE positivo) (setas). Zona de transição (ZT) com aspecto habitual. O achado foi classificado como PI-RADS 3+1 na ZP e PI-RADS 1 na ZT. Realizada biópsia transretal com fusão de imagens, com resultado negativo para câncer de próstata.

Figura 11. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 3+1 na zona periférica



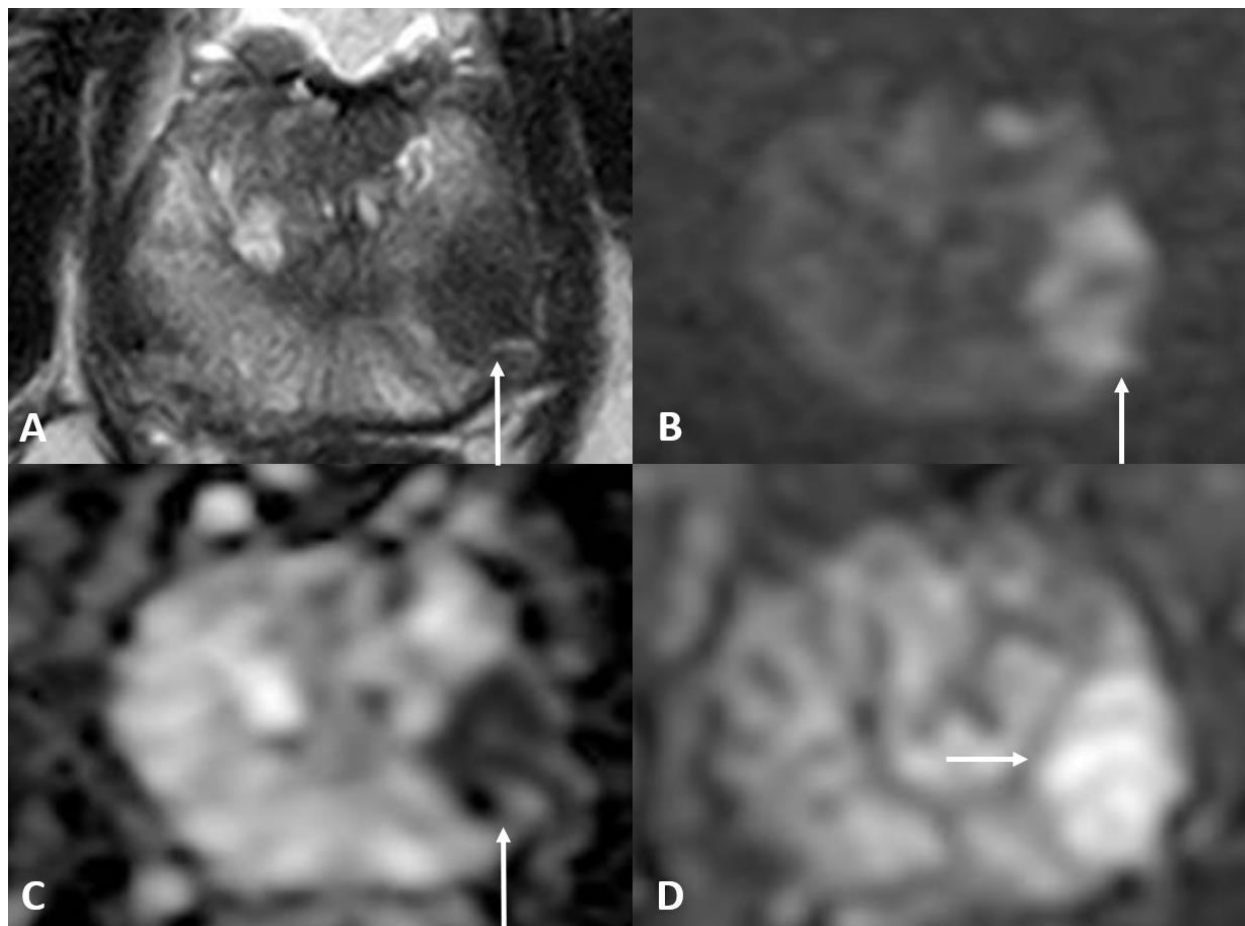
(A-D) Imagens de RMmp com sequências T2WI (A), DWI com alto valor de b (B), mapa ADC (C) e DCE (D) mostrando lesão nodular com baixo sinal em T2WI, marcadas restrição à difusão (escore DWI-4) e DCE positivo na zona periférica (ZP) esquerda. Zona de transição (ZT) habitual (PI-RADS 2). Realizada biópsia transretal dirigida com fusão de imagens. Anatomopatológico ISUP 3.

Figura 12. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 4 na zona periférica



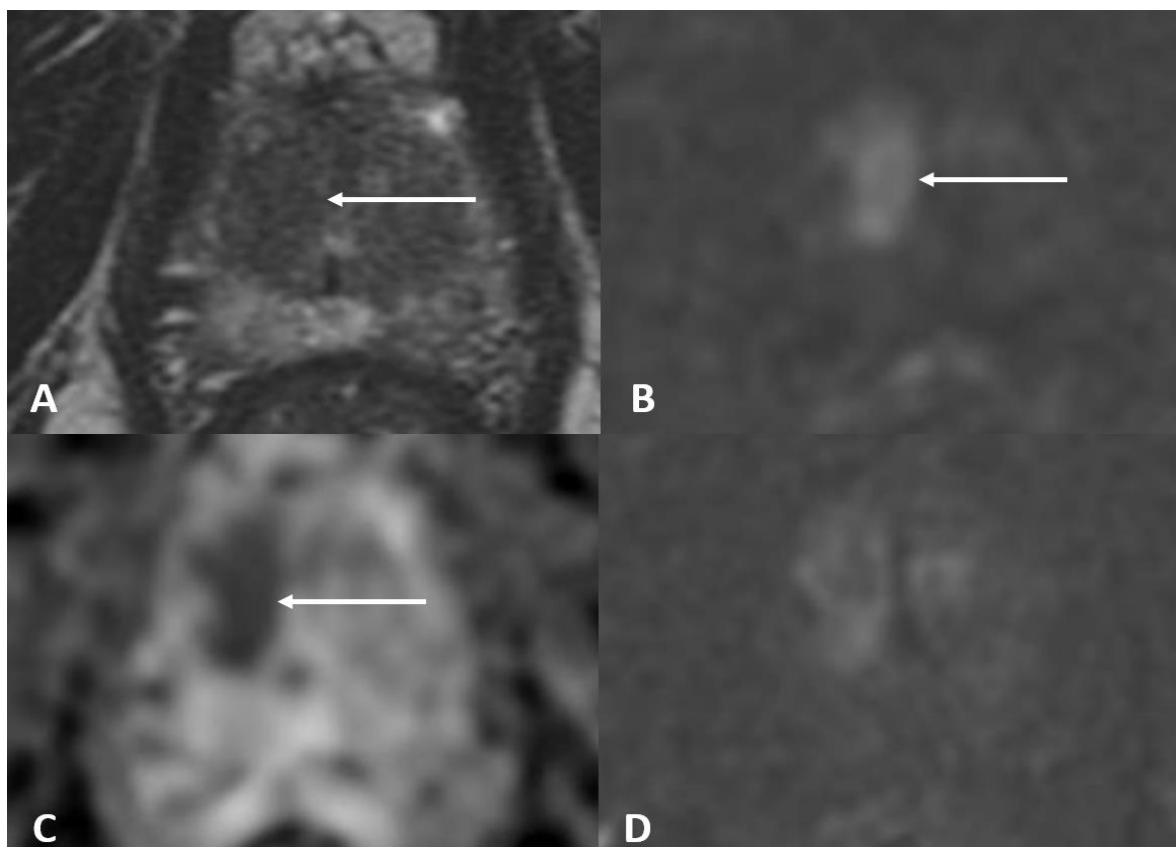
(A-D) Imagens de RMmp com sequências T2WI (A), DWI com alto valor de b (B), mapa ADC (C) e DCE (D) demonstrando lesão lentiforme, homogênea e com sinal intermediário em T2 (escore T2WI-4), marcada restrição à difusão e DCE positivo na zona de transição (ZT) esquerda. Zona periférica (ZP) com estrias lineares (PI-RADS 2). Realizada biópsia transretal dirigida com fusão de imagens. Anatomopatológico ISUP 4.

Figura 13. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 4 na zona de transição



(A-D) Imagens de RMmp com sequências T2WI (A), DWI com alto valor de b (B), mapa ADC (C) e DCE (D) mostrando lesão nodular com sinal baixo em T2, intensa restrição à difusão (escore DWI-5) e DCE positivo na zona periférica (ZP) esquerda, associada a sinais indicativos de extensão extraprostática. Zona de transição (ZT) com aspecto conservado (PI-RADS 1). Realizada biópsia transretal dirigida com fusão de imagens, com anatomopatológico ISUP 3. O paciente foi submetido à prostatectomia radical, com estadiamento local patológico T3a.

Figura 14. Ressonância magnética mostrando alterações PI-RADS 5 na zona periférica

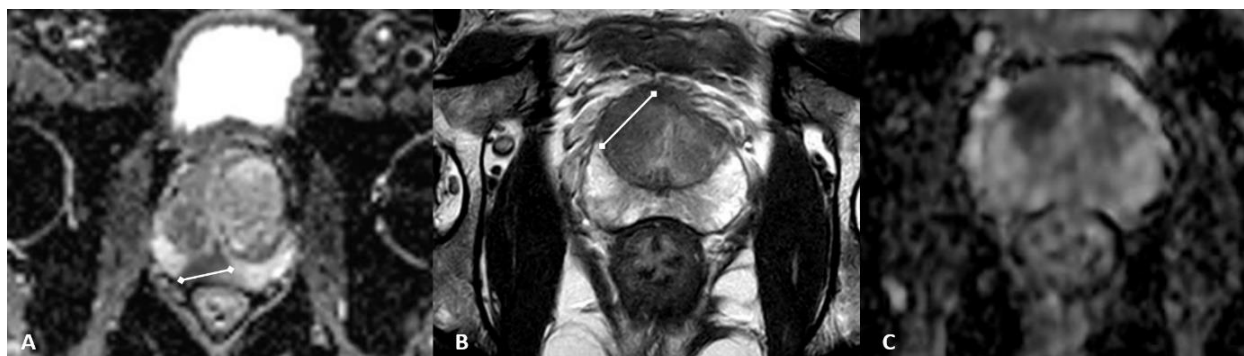


(A-D) Imagens de RMmp com seqüências T2WI (A), DWI com alto valor de b (B), mapa ADC (C) e DCE (D) demonstrando lesão lentiforme, com sinal baixo em T2WI (escore T2WI-5), intensa restrição à difusão e DCE positivo na zona de transição (ZT) direita (PI-RADS 5). Zona de periférica (ZP) com aspecto conservado (PI-RADS 2). Realizada biópsia transretal dirigida com fusão de imagens, com anatomopatológico ISUP 2.

Figura 15. Ressonância magnética mostrando achados indicativos de PI-RADS 5 na zona de transição

Adicionalmente, os radiologistas avaliaram sinais de extensão extraprostática (EEP) ao nível de cada região de interesse demarcada, agrupando os estadiamentos T3a e T3b e classificando a EEP como ausente, indeterminada ou presente. As características de imagem utilizadas para interpretação de EEP seguiram a recomendação do PI-RADS.⁽³²⁾ Para EEP (T3a): assimetria ou invasão do feixe vasculonervoso, abaulamento do contorno prostático, margem irregular ou espiculada, obliteração do ângulo retoprostático, contato tumor-cápsula maior que 1cm, sinais diretos de extensão do tumor além da cápsula. Para invasão da vesícula seminal (IVS) (T3b): baixo sinal focal ou difuso em T2WI e/ou realce anormal dentro e/ou ao longo da vesícula seminal, restrição à difusão, obliteração do ângulo entre a base da próstata e a vesícula seminal, e demonstração de extensão direta do tumor para o interior ou ao redor da vesícula seminal. A partir destes descritores qualitativos, os radiologistas classificaram o exame de acordo com a percepção de probabilidade de EEP e IVS através da aparência de imagem global.

A medida das regiões de interesse também foi realizada conforme as recomendações do PI-RADS v2.1: sequência de mapa ADC para ZP e sequência T2WI para a ZT⁽³²⁾ (Figura 16).



(A-C) Imagens de RMmp em plano axial de dois casos diferentes. (A) Imagem do mapa ADC mostrando a medida de uma lesão localizada na zona periférica. (B,C) Imagens ponderada em T2 (B) e mapa ADC (C) demonstrando a medida de uma lesão situada na zona de transição.

Figura 16. Padronização da mensuração de lesões na zona periférica e na zona de transição de acordo com o PI-RADS v2.1

3.5 Avaliação patológica

Foram realizadas biópsias transretais com fusão de imagens de RM e ultrassonografia (USG), com amostragem das áreas avaliadas pela imagem de RMmp em todos os casos selecionado. As biópsias guiadas por fusão de RM e USG foram feitas nos equipamentos Aplio 500 com Fusion Smart (Toshiba Medical System Corporation, Minato, Tokyo, Japão) e LOGIC E9 com *software* de fusão (GE Healthcare, Little Chalfont, Reino Unido). A classificação patológica ISUP foi utilizada para definir e categorizar todas as lesões.⁽⁶⁰⁾ Qualquer grau de ISUP foi considerado CaP, inclusive o grau 1 (Gleason 3 + 3). CaPcs foi definida como ISUP ≥ 2 (Gleason $\geq 3+4$).

3.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada no nível da lesão. O processo de análise de dados foi feito inicialmente com uma exploração descritiva resultando em tabelas de frequência absolutas e relativas para variáveis qualitativas. As estatísticas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão [DP]) foram calculadas para as variáveis quantitativas.

As análises da positividade do PI-RADSt e PI-RADSf para CaPcs foram realizadas para cada leitor agrupando as ZP e ZT e, também, de forma independente. Adicionalmente, fizemos uma análise hipotética do PI-RADSf na ZP, que denominamos PI-RADS modificado (PI-RADS_m), com o agrupamento das classificações 3 e 3+1. Avaliamos as frequências de CaPcs para critérios de imagem da RMmp, como T2WI, DWI, DCE agrupando ZP e ZT e de forma independente. Os dados avaliados para cada sequência da RMmp foram os já descritos no PI-RADS v2.1.⁽³²⁾ Analisamos o tamanho das regiões de interesse demarcadas para ZP e ZT, realizando a seguinte divisão: <1,0cm, 1,0 - 1,4cm ou ≥1,5cm.

A positividade de CaPcs pela dPSA também foi testada para a ZP e ZT da seguinte forma: <0,10ng/mL², 0,10 - 0,14ng/mL², 0,15 - 0,19ng/mL², 0,20 - 0,24ng/mL² e ≥0,25ng/mL².⁽⁶¹⁾ Realizamos a correlação de Spearman do PI-RADS com a dPSA para cada avaliador.

O estudo de associação entre positividade de CaPcs para os achados clínicos e radiológicos foi feito pelo teste qui-quadrado de tendência e teste exato de Fisher, sendo também calculados o *odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) univariados com uso de regressão logística simples. Para testar a predição independente de CaPcs para critérios clínicos e de RMmp, realizamos análise de regressão logística múltipla.

A avaliação de performance diagnóstica de cada radiologista foi calculada, sendo avaliada SE, E, VPN, VPP e *area under curve* (AUC). Comparamos o desempenho diagnóstico dos radiologistas através da AUC da curva *receiver operating characteristic* (ROC). Para análise da *performance* diagnóstica da RMmp associado à dPSA, consideramos dois cenários. No cenário 1, o teste foi positivo se assinaladas as categorias do PI-RADSf 3 ou 3+1 quando dPSA ≥0,10ng/mL²; ou categorias 4 ou 5 independentes da dPSA. No cenário 2, o teste foi positivo se assinalada a categoria do PI-RADSf 3 quando dPSA ≥0,10ng/mL²; ou categorias 3+1, 4 ou 5 independentes da dPSA.

O teste de concordância interobservador entre R1-R2, R1-R3 e R2-R3 foi realizada em vários cenários. Utilizamos a correlação de Tau-b Kendall para estudar as seguintes análises de concordância: i) ZP e ZT agrupadas (PI-RADS 1-5); ii) sistema de pontuação da sequência T2WI para ZP; iii) sistema de pontuação da sequência DWI para ZP; iv) pontuação PI-RADSf para ZP; v) sistema de pontuação da sequência T2WI para ZT; vi) sistema de pontuação da sequência DWI para ZT; vii) pontuação PI-RADSf para ZT. Utilizamos o teste de *Kappa* para calcular a concordância

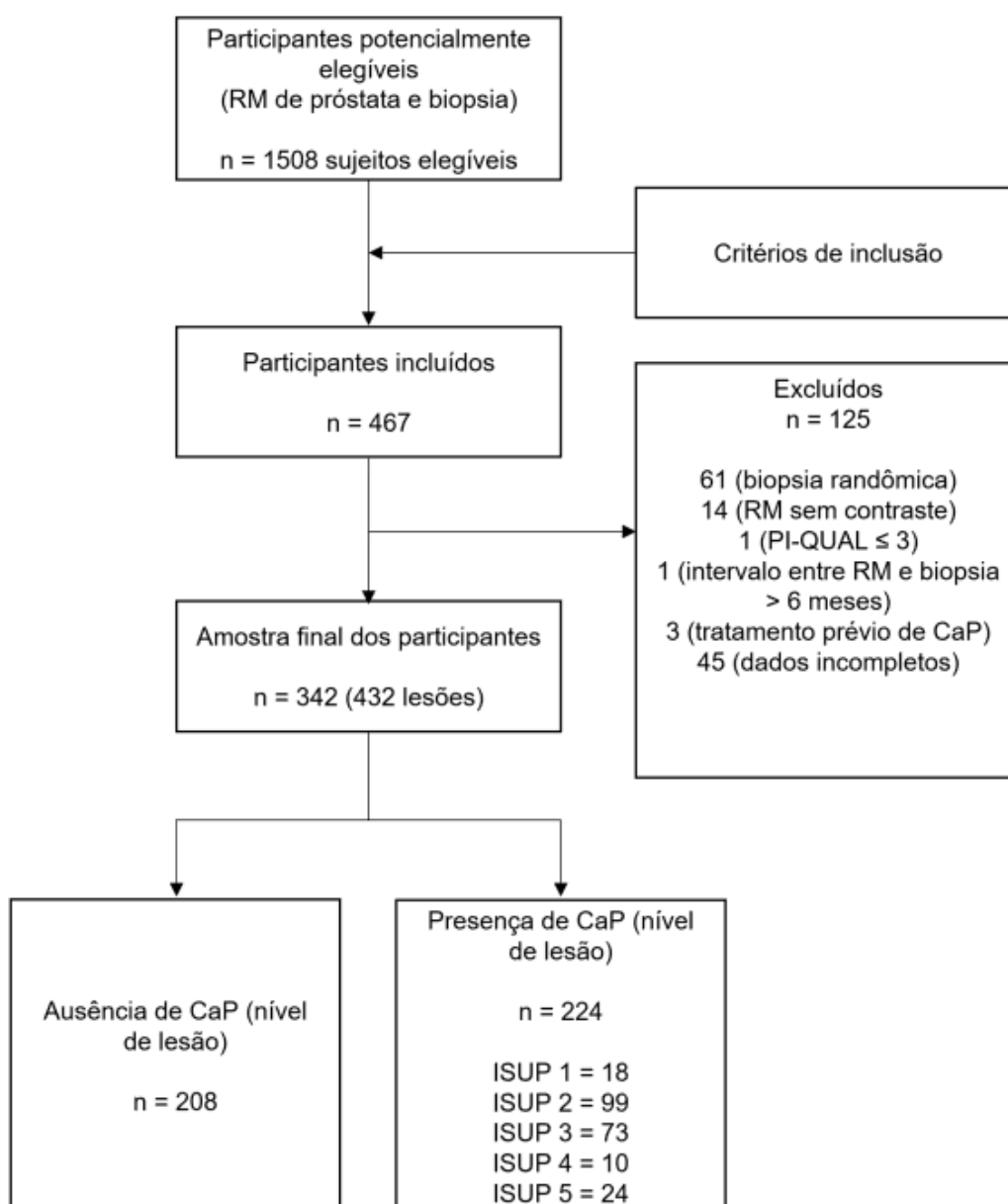
da avaliação da sequência DCE (negativo *versus* positivo) na ZP e para avaliação de EEP para ambas as zonas (ZP e ZT), dicotomizando em negativo *versus* positivo (agrupados os casos indeterminados e positivos). Para avaliação de concordância da medida da região de interesse, utilizamos o teste de correlação de concordância interclasse. A concordância interobservador foi definida da seguinte forma: <0,00=pobre, 0,00-0,20=leve, 0,21-0,40=razoável, 0,41-0,60=moderada, 0,61-0,80=substancial e 0,81-1,00=quase perfeita.⁽⁶²⁾

Todos os testes estatísticos levaram em consideração um α bicaudal de 5%. As análises foram realizadas utilizando apoio computacional do *software* IBM-SPSS®. As tabulações dos dados foram feitas no Excel 2016® (Microsoft Office).

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

Foram incluídos 342 sujeitos, sendo que 432 regiões de interesse foram avaliadas. A média de regiões de interesse por indivíduo foi de 1,27 (DP 0,53). O fluxograma da inclusão dos sujeitos está demonstrado na figura 17.



RM: ressonância magnética; CaP: câncer de próstata; ISUP: *International Society of Urological Pathology*.

Figura 17. Fluxograma do estudo mostrando sujeitos que realizaram ressonância magnética e biópsia de próstata

A média da idade foi de 63,3 anos e do PSA sérico de 5,5ng/mL. No total, 86,8% das regiões de interesse avaliadas foram na ZP, 51,8% foram positivas para CaP e 47,7% foram positivas para CaPcs. O resultado anatomopatológico de CaP mais frequente foi ISUP 2 (22,9%), seguido do ISUP 3 (16,9%). Os dados demográficos e patológicos estão reportados na tabela 2.

Tabela 2. Dados clínicos, radiológicos e patológicos

Variável	Resultados
Média de idade, anos (DP) ^a	63,3 (9,1)
PSA sérico, ng/mL (DP) ^a	5,5 (4,5)
dPSA, ng/mL ² (DP) ^a	0,13 (0,1)
Peso próstata, gramas (DP) ^a	50,1 (27,9)
Intervalo RM e biópsia, meses (DP) ^a	1,1 (1,2)
Lesões ZP, n (%) ^b	375 (86,8)
Lesões ZT, n (%) ^b	57 (13,2)
CaP, n (%) ^b	224 (51,8)
CaPcs, n (%) ^b	206 (47,7)
ISUP 1, n (%) ^b	18 (4,2)
ISUP 2, n (%) ^b	99 (22,9)
ISUP 3, n (%) ^b	73 (16,9)
ISUP 4, n (%) ^b	10 (2,3)
ISUP 5, n (%) ^b	24 (5,6)

n=432 lesões. ^aInformação ao nível do paciente. ^bInformação ao nível da lesão. PSA: antígeno prostático específico; dPSA: densidade de PSA; ZP: zona periférica; ZT: zona de transição; CaP: câncer de próstata; CaPcs: câncer de próstata clinicamente significativo; ISUP: *International Society of Urological Pathology*.

4.2 Frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativo

4.2.1 Frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativo para PI-RADS agrupando zona periférica e zona de transição

A frequência de positividade global para CaPcs, agrupando ZP e ZT, para cada radiologista, está demonstrada na tabela 3. Para PI-RADS 3, 4 e 5, respectivamente, R1 apresentou 36,6, 67,6 e 85,1% de CaPcs ($p<0,001$), R2 apresentou 23, 73,4 e 83,7% ($p<0,001$) e R3 apresentou 30, 51,6 e 73,6% ($p<0,001$). A associação entre PI-RADS e CaPcs foi estatisticamente significativa para os três radiologistas.

Tabela 3. Positividade do PI-RADS para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor agrupando zona periférica e zona de transição

PI-RADS	Biópsia negativa	Biópsia positiva	Valor-p
R1, n (%)			<0,001
1	1 (100)	0 (0)	
2	86 (94,5)	5 (5,5)	
3	83 (63,4)	48 (36,6)	
4	46 (32,4)	96 (67,6)	
5	10 (14,9)	57 (85,1)	
R2, n (%)			<0,001
1	-	-	
2	69 (85,2)	12 (14,8)	
3	104 (77)	31 (23)	
4	46 (26,6)	127 (73,4)	
5	7 (16,3)	36 (83,7)	
R3, n (%)			<0,001
1	2 (100)	0 (0)	
2	64 (82,1)	14 (17,9)	
3	28 (70)	12 (30)	
4	109 (48,4)	116 (51,6)	
5	23 (26,4)	64 (73,6)	

Teste qui-quadrado de tendência. R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3.

4.2.2 Frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativo para PI-RADS na zona periférica

A avaliação de frequência de CaPcs considerando a pontuação do PI-RADSt para ZP está demonstrada na tabela 4. Houve associação estatisticamente significativa do PI-RADSt com CaPcs para todos os radiologistas.

Tabela 4. Positividade do PI-RADS para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor na zona periférica

PI-RADS	Biópsia negativa	Biópsia positiva	Valor-p
R1, n (%)			<0,001
1	1 (100)	0	
2	76 (95)	4 (5)	
3	72 (64,9)	39 (35,1)	
4	43 (32,3)	90 (67,7)	
5	7 (14)	43 (86)	
R2, n (%)			<0,001
1	-	-	
2	55 (83,3)	11 (16,7)	
3	96 (82,1)	21 (17,9)	
4	43 (27)	116 (73)	
5	5 (15,2)	28 (84,8)	
R3, n (%)			<0,001
1	-	-	
2	58 (81,7)	13 (18,3)	
3	22 (73,3)	8 (26,7)	
4	102 (49)	106 (51)	
5	17 (25,8)	49 (74,2)	

Teste qui-quadrado de tendência. R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3.

Considerando a classificação PI-RADS_f, a análise de CaPcs na classificação 3, 3+1, 4 e 5 foram, respectivamente, de 35,1, 56,8, 81,4 e 86% para R1 ($p<0,001$), 17,9, 68,4, 73,6 e 84,8% para R2 ($p<0,001$) e 26,7, 39,3, 63,4 e 74,2% para R3 ($p<0,001$) (Tabela 5). A frequência de CaPcs da categoria 4 no PI-RADS_f foi maior em relação à categoria 4 do PI-RADS_t para todos os leitores: 81,4 *versus* 67,7% para R1, 73,6 *versus* 73% para R2 e 63,4 *versus* 51% para R3.

Tabela 5. Positividade do PI-RADS fracionado para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor na zona periférica, considerando a classificação 3+1

PI-RADS _f	Biópsia negativa	Biópsia positiva	Valor-p
R1, n (%)			<0,001
1	1 (100)	0 (0)	
2	76 (95)	4 (5)	
3	72 (64,9)	39 (35,1)	
3+1	32 (43,2)	42 (56,8)	
4	11 (18,6)	48 (81,4)	
5	7 (14)	43 (86)	
R2, n (%)			<0,001
1	-	-	
2	55 (8,3)	11 (16,7)	
3	96 (82,1)	21 (17,9)	
3+1	6 (31,6)	13 (68,4)	
4	37 (26,4)	103 (73,6)	
5	5 (15,2)	28 (84,8)	
R3, n (%)			<0,001
1	-	-	
2	58 (81,7)	13 (18,3)	
3	22 (73,3)	8 (26,7)	
3+1	65 (60,7)	42 (39,3)	
4	37 (36,6)	64 (63,4)	
5	17 (25,8)	49 (74,2)	

Teste qui-quadrado de tendência. R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3.

O aumento da taxa de positividade de CaPcs entre as categorias 3+1 e 4 do PI-RADS_f na ZP para R1 e R3 apresentou associação estatisticamente significativa, sendo respectivamente 56,8 *versus* 81,4% para R1 ($p=0,003$) e 39,3 *versus* 63,4% para R3 ($p=0,001$).

Realizamos uma avaliação hipotética unificando as categorias 3 e 3+1 do PI-RADS_f na ZP (PI-RADS_m). A frequência de CaPcs para as categorias 3 + 3+1, 4 e 5 foi de 43,8, 81,4 e 86% para R1 ($p<0,001$), 25, 73,6 e 84,8% para R2 ($p<0,001$) e 36,5, 63,4 e 74,2% para R3 ($p<0,001$) (Tabela 6).

Tabela 6. Positividade do PI-RADS modificado para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor na zona periférica, agrupando as categorias 3 e 3+1

PI-RADS _m	Biópsia negativa	Biópsia positiva	Valor-p
R1, n (%)			<0,001
1	1 (100)	0	
2	76 (95)	4 (5)	
3 e 3+1	104 (56,2)	81 (43,8)	
4	11 (18,6)	48 (81,4)	
5	7 (14)	43 (86)	
R2, n (%)			<0,001
1	-	-	
2	55 (83,3)	11 (16,7)	
3 e 3+1	102 (75)	34 (25)	
4	37 (26,4)	103 (73,6)	
5	5 (15,2)	28 (84,8)	
R3, n (%)			<0,001
1	-	-	
2	58 (81,7)	13 (18,3)	
3 e 3+1	87 (63,5)	50 (36,5)	
4	37 (36,6)	64 (63,4)	
5	17 (25,8)	49 (74,2)	

Teste qui-quadrado de tendência. R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3.

4.2.3 Frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativo para PI-RADS na zona de transição

O estudo de frequência de CaPcs do PI-RADS_t para ZT está demonstrado na tabela 7. Houve associação estatisticamente significativa do PI-RADS_t e CaPcs para todos os leitores.

Tabela 7. Positividade do PI-RADS para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor na zona de transição

PI-RADS	Biópsia negativa	Biópsia positiva	Valor-p
R1, n (%)			<0,001
1	-	-	
2	10 (90,9)	1 (9,1)	
3	11 (55)	9 (45)	
4	3 (33,3)	6 (66,7)	
5	3 (17,6)	14 (82,4)	
R2, n (%)			<0,001
1	-	-	
2	14 (93,3)	1 (6,7)	
3	8 (44,4)	10 (55,6)	

continua...

...continuação

4	3 (21,4)	11 (78,6)	
5	2 (20)	8 (80)	
R3, n (%)			0,002
1	2 (100)	0	
2	6 (85,7)	1 (14,3)	
3	6 (60)	4 (40)	
4	7 (41,2)	10 (58,8)	
5	6 (28,6)	15 (71,4)	

Teste qui-quadrado de tendência. R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3.

A positividade para CaPcs na classificação PI-RADSf 2+1, 3, 4 e 5 foram, respectivamente, de 42,9, 46,2, 66,7 e 82,4% para R1 ($p < 0,001$). A taxa de positividade para PI-RADSf 2+1, 3, 3+1, 4 e 5 foi de 50, 56,3, 0, 84,6 e 80% para R2 ($p < 0,001$) e 50, 33,3, 100, 53,3 e 71,4% para R3 ($p = 0,003$) (Tabela 8).

Tabela 8. Positividade do PI-RADS fracionado para câncer de próstata clinicamente significativo por leitor na zona de transição, considerando a classificação 2+1 e 3+1

PI-RADSf	Biópsia negativa	Biópsia positiva	Valor-p
R1, n (%)			< 0,001
1	-	-	
2	10 (90,9)	1 (9,1)	
2+1	4 (57,1)	3 (42,9)	
3	7 (53,8)	6 (46,2)	
3+1	-	-	
4	3 (33,3)	6 (66,7)	
5	3 (17,6)	14 (82,4)	
R2, n (%)			< 0,001
1	-	-	
2	14 (93,3)	1 (6,7)	
2+1	1 (50)	1 (50)	
3	7 (43,8)	9 (56,3)	
3+1	1 (100)	0 (0)	
4	2 (15,4)	11 (84,6)	
5	2 (20)	8 (80)	
R3, n (%)			0,003
1	2 (100)	0 (0)	
2	6 (85,7)	1 (14,3)	
2+1	2 (50)	2 (50)	
3	4 (66,7)	2 (33,3)	
3+1	0 (0)	2 (100)	
4	7 (46,7)	8 (53,3)	
5	6 (28,6)	15 (71,4)	

Teste qui-quadrado de tendência. R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3.

A frequência de positividade de CaPcs na ZT entre PI-RADSf 3+1 e PI-RADSf 4 não foi estatisticamente significativa para todos os leitores. A frequência de câncer ISUP ≥ 2 entre a categoria 4 do PI-RADSf e PI-RADSf foi similar para R1, 78,6 e 84,6% para R2 e 58,8 e 53,3% para R3.

4.2.4 Frequência de positividade de câncer de próstata clinicamente significativa para densidade do antígeno prostático específico

A frequência de CaPcs para dPSA está reportada na tabela 9. A dPSA $\geq 0,10\text{ng/mL}^2$ apresentou uma taxa de CaPcs de 60,5% ($p=0,001$) agrupando a ZP e ZT. A análise independente da associação da dPSA com CaPcs mostrou associação estatisticamente significativa apenas na ZP.

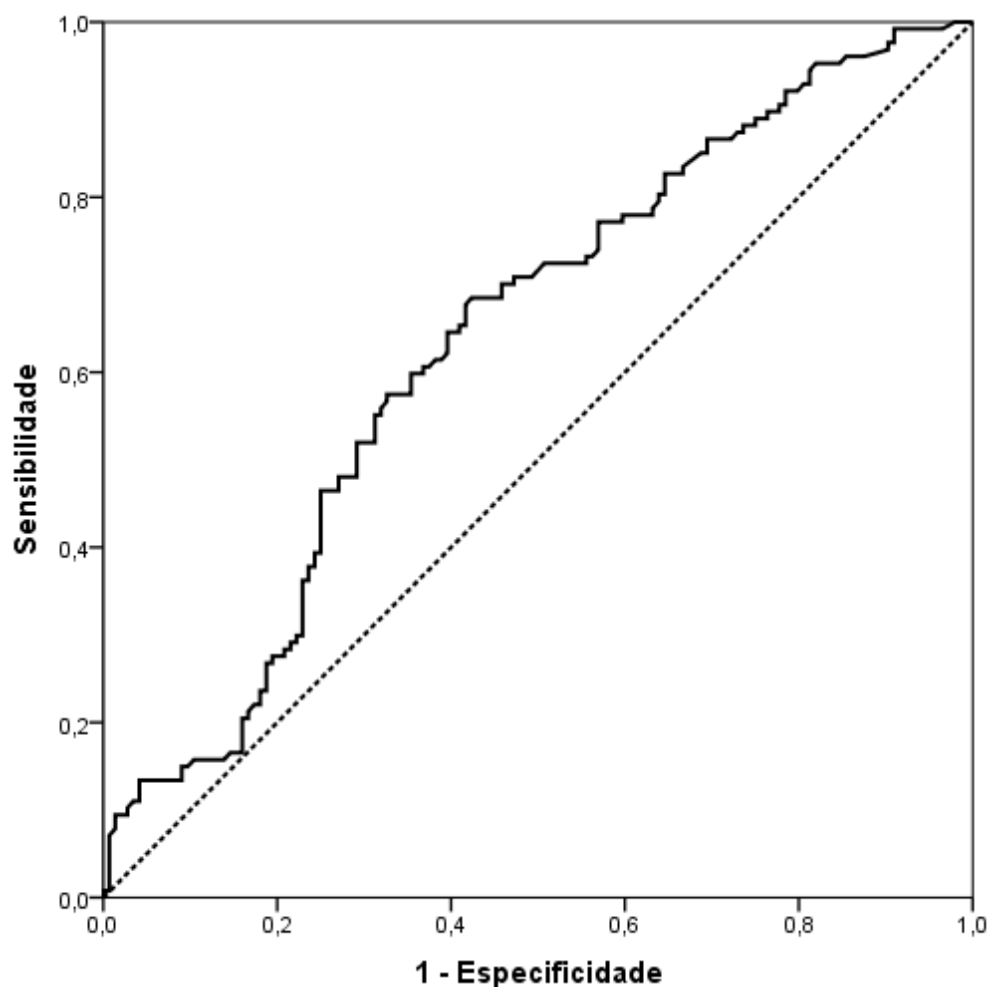
Tabela 9. Frequência de câncer de próstata clinicamente significativa agrupando zona periférica e zona de transição pelo critério de densidade do antígeno prostático específico

dPSA	Biópsia negativa	Biópsia positiva	Valor-p
ZP e ZT, n (%)			0,001
<0,10	94 (63,1)	55 (36,9)	
$\geq 0,10$ e <0,15	32 (39,5)	49 (60,5)	
$\geq 0,15$ e <0,20	17 (47,2)	19 (52,8)	
$\geq 0,20$ e <0,25	7 (77,8)	2 (22,2)	
$\geq 0,25$	7 (25,9)	20 (74,1)	
ZP, n (%)			0,003
<0,10	89 (64,5)	49 (35,5)	
$\geq 0,10$ e <0,15	28 (38,9)	44 (61,1)	
$\geq 0,15$ e <0,20	14 (45,2)	17 (54,8)	
$\geq 0,20$ e <0,25	7 (87,5)	1 (12,5)	
$\geq 0,25$	6 (27,3)	16 (72,7)	
ZT, n (%)			0,357
<0,10	5 (45,5)	6 (54,5)	
$\geq 0,10$ e <0,15	4 (44,4)	5 (55,6)	
$\geq 0,15$ e <0,20	3 (60)	2 (40)	
$\geq 0,20$ e <0,25	0 (0)	1 (100)	
$\geq 0,25$	1 (20)	4 (80)	

Teste qui-quadrado de tendência. Densidade do PSA em ng/mL^2 . ZP: zona periférica; ZT: zona de transição.

4.2.4.1 Avaliação do ponto de corte da densidade do antígeno prostático específico

Nós realizamos a avaliação do ponto de corte ideal da dPSA para detecção de CaPcs na ZP por meio do estudo da curva ROC (Figura 18). O valor que encontramos foi de $0,10\text{ng/mL}^2$ (SE de 60,6% e E de 62,5%).



*AUC 0,637 (IC 95% 0,571-0,702).

Figura 18. Curva *receiver operating characteristic* da análise da densidade do antígeno prostático específico para detecção de câncer de próstata clinicamente significativo na zona periférica

4.3 Análise de regressão logística

4.3.1 Análise de regressão logística na zona periférica

A avaliação da análise univariada e regressão logística múltipla para ZP está reportada na tabela 10. Somente as sequências T2WI (OR: 1,952, $p=0,037$) e DWI (OR: 2,067, $p=0,043$) foram fatores preditores independentes de CaPcs.

Tabela 10. Análise univariada e regressão logística múltipla para critérios clínicos e da ressonância magnética multiparamétrica para predição de câncer de próstata clinicamente significativa na zona periférica

Variável	Univariada		Múltipla	
	OR	Valor-p	OR	Valor-p
Idade	1,052 (1,028-1,077)	<0,001	1,014 (0,980-1,049)	0,424
dPSA	1,049 (1,017-1,081)	0,002	1,035 (0,999-1,072)	0,055
Tamanho	2,077 (1,437-3,003)	<0,001	0,865 (0,470-1,592)	0,642
EEP	8,176 (4,308-15,516)	<0,001	1,516 (0,567-4,048)	0,407
T2WI	4,233 (3,217-6,514)	<0,001	1,952 (1,042-3,655)	0,037
DWI	4,578 (3,217-6,514)	<0,001	2,067 (1,022-4,183)	0,043
DCE	2,888 (1,883-4,429)	<0,001	1,306 (0,717-2,377)	0,383

As análises foram realizadas considerando os dados do radiologista mais experiente. dPSA: densidade de PSA; OR: *odds ratio*; EEP: extensão extraprostática; T2WI: *T2-weighted imaging*; DWI: *diffusion-weighted imaging*; DCE: *dynamic contrast-enhanced*. Intervalo de confiança de 95% entre parênteses.

4.3.2 Análise de regressão logística na zona de transição

Na avaliação univariada, encontramos como fatores preditores de CaPcs na ZT as sequências T2WI (OR: 2,741, $p < 0,001$) e DWI (OR: 3,565, $p < 0,001$). No estudo de regressão logística múltipla, não houve fatores preditores independentes de CaPcs para variáveis clínicas ou radiológicas (Tabela 11). Em um segundo modelo de regressão logística considerando apenas a sequência de DWI da RMmp, encontramos somente esta sequência como fator de predição independente de câncer significativo (OR 4,23, $p = 0,024$).

Tabela 11. Regressão logística múltipla para critérios clínicos e da ressonância magnética multiparamétrica para predição de câncer de próstata clinicamente significativa na zona de transição

Variável	Univariada		Múltipla	
	OR	Valor-p	OR	Valor-p
Idade	1,008 (0,943-1,078)	0,806	0,931 (0,810-1,069)	0,310
dPSA	1,045 (0,971-1,124)	0,244	1,027 (0,946-1,116)	0,525
Tamanho	0,942 (0,556-1,595)	0,823	0,973 (0,252-3,765)	0,969
EEP	4 (0,967-16,551)	0,056	0,927 (0,049-17,532)	0,960
T2WI	2,741 (1,593-4,716)	<0,001	0,891 (0,292-2,720)	0,840
DWI*	3,565 (1,772-7,171)	<0,001	4,802 (0,819-28,145)	0,082

As análises foram realizadas considerando os dados do radiologista mais experiente. * Nós construímos um modelo de regressão logística considerando somente a sequência de DWI na RMmp, onde o OR foi de 4,23 (IC 95% 1,214-14,743, $p = 0,024$). dPSA: densidade de PSA; OR: *odds ratio*; EEP: extensão extraprostática; T2WI: *T2-weighted imaging*; DWI: *diffusion-weighted imaging*. Intervalo de confiança de 95% entre parênteses.

4.4 Correlação entre PI-RADS e densidade do antígeno prostático específico

Para estudar a correlação entre o sistema de pontuação PI-RADS e a dPSA, fizemos a análise de correlação de Spearman. A correlação foi positiva para R1 ($p < 0,001$), R2 ($p = 0,001$) e R3 ($p = 0,011$) na ZP, contudo, não foi expressiva. Já para ZT, não encontramos correlação estatisticamente significativa para todos os radiologistas.

4.5 Performance diagnóstica do PI-RADS

4.5.1 Performance diagnóstica do PI-RADS agrupando zona periférica e zona de transição

A *performance* diagnóstica de cada radiologista agrupando a avaliação da ZP e ZT está demonstrada na tabela 12. A SE, VPN e AUC foi, respectivamente, de 97,6, 94,6% e 0,680 para R1, 94,2, 85,2% e 0,624 para R2 e 93,2, 82,5% e 0,612 para R3. Observamos uma baixa porcentagem de falsos positivos para todos os radiologistas, sendo de 1,2% para R1, 2,8% para R2 e 3,2% para R3.

Tabela 12. Performance diagnóstica de todos os radiologistas agrupando zona periférica e zona de transição, considerando PI-RADS ≥ 3 como positivo para câncer de próstata clinicamente significante

R	SE (%)	E (%)	AUC	VPP (%)	VPN (%)
R1	97,6 (94,4-99,2)	38,5 (32,1-45,2)	0,680 (0,647-0,714)	59,1 (53,7-64,4)	94,6 (87,8-98,2)
R2	94,2 (90-97)	30,5 (24,6-37)	0,624 (0,589-0,658)	55,3 (49,9-60,6)	85,2 (75,6-92,1)
R3	93,2 (88,9-96,2)	29,2 (23,4-35,6)	0,612 (0,578-0,646)	54,5 (49,2-59,8)	82,5 (72,4-90,1)

SE: sensibilidade; E: especificidade; AUC: *area under curve*; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; R: radiologista; R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3. Intervalo de confiança de 95% entre parênteses.

4.5.2 Performance diagnóstica do PI-RADS na zona periférica

Na ZP, o teste diagnóstico de SE, VPN e AUC foi de 97,7, 95,1% e 0,682 para R1, 93,8, 83,3% e 0,607 para R2 e 92,6, 81,7% e 0,609 para R3,

considerando PI-RADS ≥ 3 como positivo (Tabela 13). As porcentagens de falsos negativos foram de 1,1% para R1, 2,9% para R2 e 3,5% para R3.

Tabela 13. Performance diagnóstica na zona periférica, considerando PI-RADS ≥ 3 como positivo para câncer de próstata clinicamente significativa

R	SE (%)	E (%)	AUC	VPP (%)	VPN (%)
R1	97,7 (94,3-99,4)	38,7 (31,9-45,8)	0,682 (0,646-0,718)	58,5 (52,6-64,2)	95,1 (87,8-98,6)
R2	93,8 (89,1-96,8)	27,6 (21,5-34,4)	0,607 (0,571-0,643)	53,4 (47,7-59,1)	83,3 (72,1-91,4)
R3	92,6 (87,7-96)	29,1 (22,9-36)	0,609 (0,572-0,646)	53,6 (47,8-59,3)	81,7 (70,7-89,9)

SE: sensibilidade; E: especificidade; AUC: *area under curve*; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; R: radiologista; R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3. Intervalo de confiança de 95% entre parênteses.

Realizamos a *performance* diagnóstica considerando PI-RADSf 1, 2, 3 e 3+1 *versus* 4 e 5; PI-RADSf 1, 2 e 3 *versus* 3+1, 4 e 5.

A *performance* diagnóstica do PI-RADSf 1, 2, 3 e 3+1 *versus* 4 e 5 foi:

- **SE:** 51,7% (R1) / 74,4% (R2) / 64,2% (R3);
- **E:** 91% (R1) / 78,9% (R2) / 72,9% (R3);
- **AUC:** 0,713 (R1) / 0,767 (R2) / 0,685 (R3);
- **VPP:** 83,5% (R1) / 75,7 (R2) / 67,7% (R3);
- **VPN:** 68% (R1) / 77,7 (R2) / 69,7% (R3).

A *performance* diagnóstica do PI-RADSf 1, 2 e 3 *versus* 3+1, 4 e 5 foi:

- **SE:** 75,6% (R1) / 81,8% (R2) / 88,1% (R3);
- **E:** 74,9% (R1) / 75,9% (R2) / 40,2% (R3);
- **AUC:** 0,752 (R1) / 0,788 (R2) / 0,641 (R3);
- **VPP:** 72,7% (R1) / 75% (R2) / 56,6% (R3);
- **VPN:** 77,6% (R1) / 82,5 (R2) / 79,2% (R3).

A análise de AUC comparando o PI-RADSt, PI-RADSf e PI-RADSm foram, respectivamente, de 0,808 (IC 95% 0,767-0,849), 0,824 (IC 95% 0,784-0,863) e 0,798 (IC 95% 0,759-0,837) para R1 ($p < 0,001$); 0,799 (IC 95% 0,755-0,842), 0,8 (IC 95% 0,756-0,844) e 0,784 (IC 95% 0,740-0,829) para R2 ($p < 0,001$); e 0,689 (IC 95% 0,642-0,736), 0,726 (IC 95% 0,677-0,776) e 0,721 (IC 95% 0,671-0,770) para R3 ($p < 0,001$). Todos os radiologistas apresentaram maior AUC no modelo do PI-RADSf.

4.5.3 Performance diagnóstica do PI-RADS na zona de transição

Na ZT, a SE foi de 96,7% para todos os leitores. Os valores de VPN e AUC foram de 90,9% e 0,669 para R1, 93,3% e 0,743 para R2 e 88,9% e 0,631 para R3 (Tabela 14).

Tabela 14. Performance diagnóstica na zona de transição, considerando PI-RADS ≥ 3 como positivo para câncer de próstata clinicamente significativa

R	SE (%)	E (%)	AUC	VPP (%)	VPN (%)
R1	96,7 (82,8-99,9)	37 (19,4-57,6)	0,669 (0,57-0,767)	63 (47,5-76,8)	90,9 (58,7-99,8)
R2	96,7 (82,8-99,9)	51,9 (31,9-71,3)	0,743 (0,641-0,844)	69 (52,9-82,4)	93,3 (68,1-99,8)
R3	96,7 (82,8-99,9)	29,6 (13,8-50,2)	0,631 (0,538-0,725)	60,4 (45,3-74,2)	88,9 (51,8-99,7)

SE: sensibilidade; E: especificidade; AUC: *area under curve*; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; R: radiologista; R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3. Intervalo de confiança de 95% entre parênteses.

A performance diagnóstica do PI-RADSf 1, 2, 3 e 3+1 versus 4 e 5 foi:

- **SE:** 66,7% (R1) / 63,3% (R2) / 76,7% (R3);
- **E:** 77,8% (R1) / 85,2% (R2) / 51,9% (R3);
- **AUC:** 0,722 (R1) / 0,743 (R2) / 0,643 (R3);
- **VPP:** 76,9% (R1) / 82,6% (R2) / 63,9% (R3);
- **VPN:** 67,7% (R1) / 67,6% (R2) / 66,7% (R3).

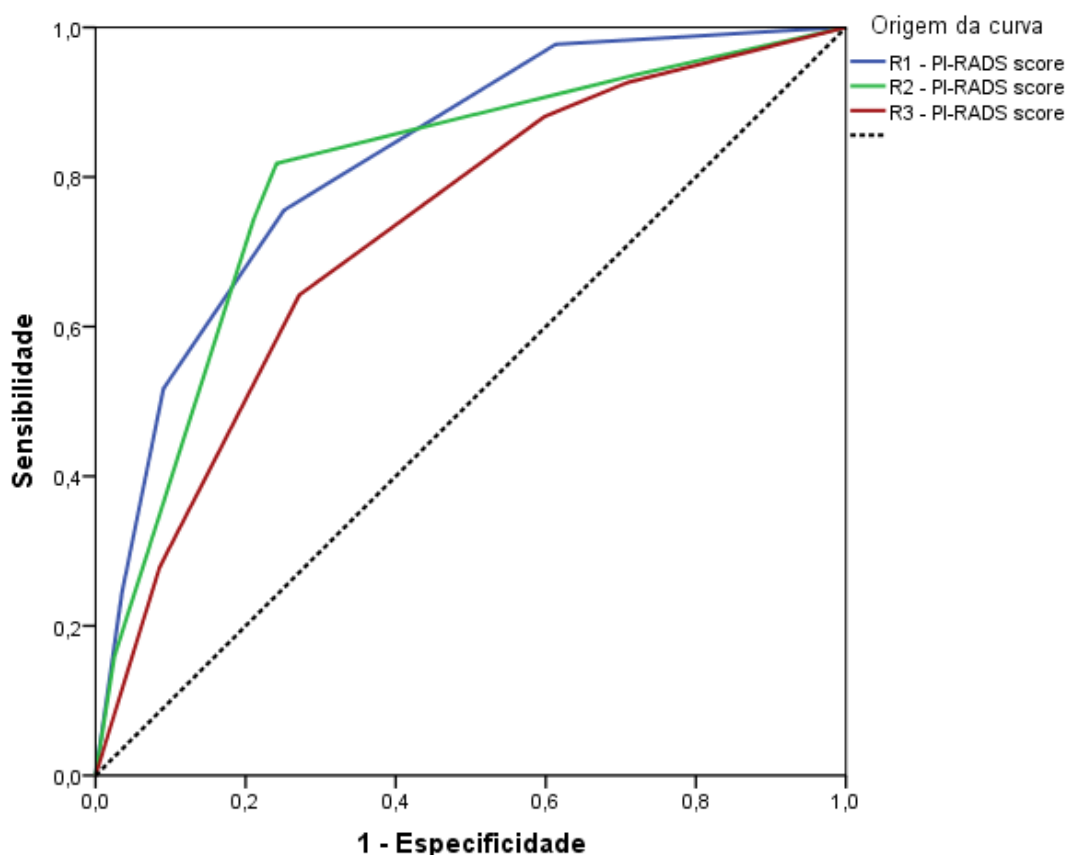
A performance diagnóstica do PI-RADSf 1, 2 e 3 versus 3+1, 4 e 5 foi:

- **SE:** 66,7% (R1) / 63,3% (R2) / 83,3% (R3);
- **E:** 77,8% (R1) / 81,5% (R2) / 51,9% (R3);
- **AUC:** 0,722 (R1) / 0,724 (R2) / 0,676 (R3);
- **VPP:** 76,9% (R1) / 79,2% (R2) / 65,8% (R3);
- **VPN:** 67,7% (R1) / 66,7% (R2) / 73,7 (R3).

4.5.4 Compar  o da curva *receiver operating characteristic* entre os radiologistas

A avaliação da curva ROC do PI-RADS para detectar CaPcs entre os três radiologistas para a ZP evidenciou maior AUC para R1 em relação aos leitores R2

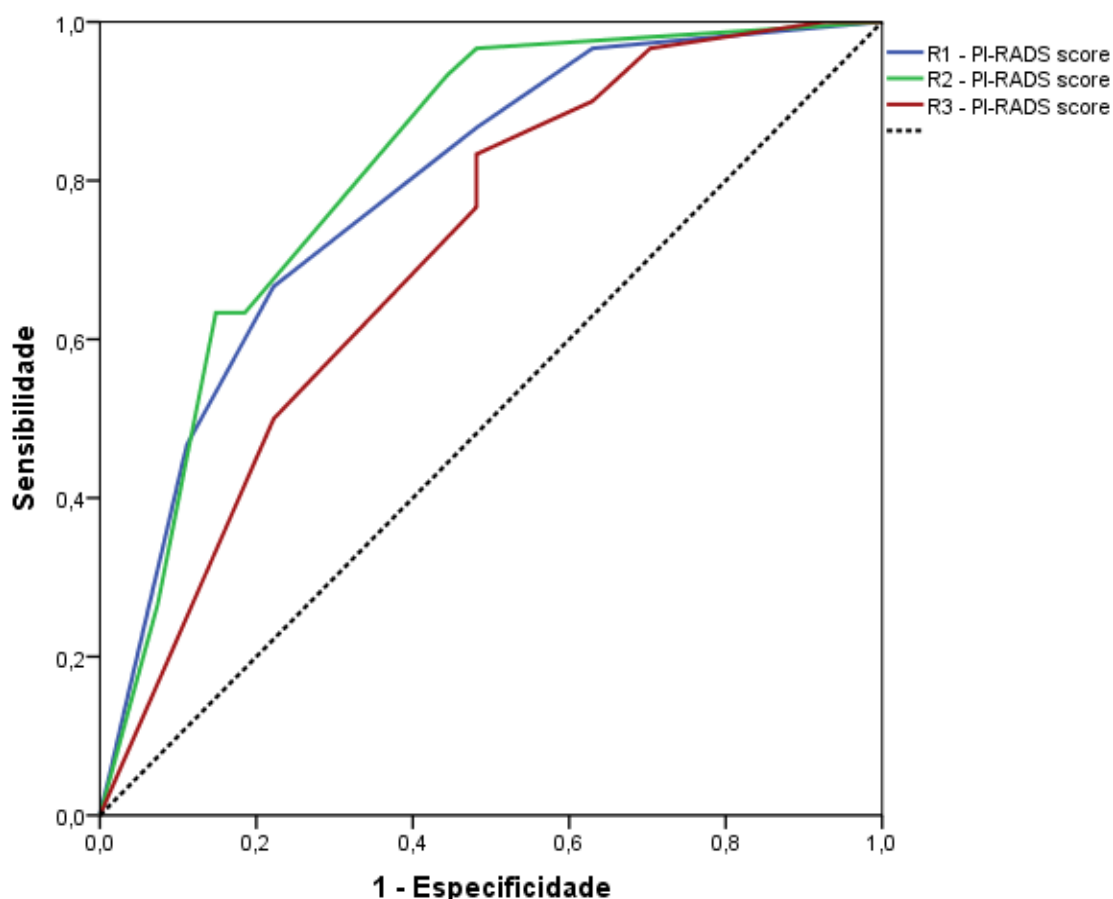
e R3 (Figura 19). A AUC foi de 0,824 (IC 95% 0,782-0,865) para R1, 0,801 (IC 95% 0,755-0,847) para R2 e 0,727 (IC 95% 0,676-0,778) para R3 ($p<0,001$).



R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3.

Figura 19. Comparação da *area under curve* da *receiver operating characteristic* entre os três radiologistas na zona periférica

No estudo da curva ROC da ZT, não observamos diferenças estatisticamente significante entre os três radiologistas ($p=0,292$). A AUC foi de 0,788 (IC 95% 0,669-0,907) para R1, 0,815 (IC 95% 0,7-0,929) para R2 e 0,71 (IC 95% 0,574-0,846) para R3 (Figura 20).



R1: radiologias 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3.

Figura 20. Comparação da *area under curve* da *receiver operating characteristic* entre os três radiologistas na zona de transição

4.5.5 Performance diagnóstica do PI-RADS associado à densidade do antígeno prostático específico na zona periférica

Nós avaliamos a *performance* diagnóstica do PI-RADS^f associado à dPSA em dois cenários. No cenário 1, os casos de RMmp considerados positivos foram aqueles assinalados como categorias 3 ou 3+1 quando dPSA $\geq 0,10\text{ng/mL}^2$; ou as categorias 4 ou 5 independentes da dPSA. No cenário 2, os casos positivos foram os assinalados como categoria 3 com dPSA $\geq 0,10\text{ng/mL}^2$; ou categorias 3+1, 4 ou 5 independentes da dPSA. Para efeito comparativo, avaliamos o cenário 3, o qual se refere aos testes diagnósticos considerando RMmp positiva quando assinalada as categorias 3, 3+1, 4 e 5 do PI-RADS^f (sem interferência da dPSA) (Tabela 15). A associação do PI-RADS^f e dPSA aumentou a acurácia na detecção de CaPcs quando comparada com o PI-RADS^f isolado (76-77,3 *versus* 68%). Considerando a utilização da dPSA, nota-se uma percentagem de falsos positivos de 20,9% no cenário 1 e 19,5% no cenário 2. Por outro lado, a percentagem de

falsos positivos no cenário 3 foi de 32,5%.

As porcentagens de falsos negativos nos cenários 1 e 2 foram, respectivamente, 8,6 e 4,4%. No cenário 3, encontramos 1,1% de falsos negativos.

Tabela 15. Performance diagnóstica na zona periférica, considerando três cenários como positivo para câncer de próstata clinicamente significativo

Cenário	SE (%)	E (%)	A (%)	VPP (%)	VPN (%)
1	81,6 (74,4-87,5)	73,5 (66,1-80)	77,3 (72,3-81,8)	73,2 (65,7-79,8)	81,9 (74,7-87,7)
2	90,8 (85,4-94,8)	62,3 (54,7-69,5)	76 (71,1-80,4)	69 (62,3-75,1)	88,1 (81-93,2)
3	97,6 (94,4-99,2)	38,5 (32,1-45,2)	68 (64,7-71,4)	59,1 (53,7-64,4)	94,6 (87,8-98,2)

As análises foram realizadas considerando os dados do radiologista mais experiente. #1: cenário de PI-RADSf positivo se assinaladas as categorias 3 ou 3+1 com dPSA $\geq 0,10\text{ng/mL}^2$ ou categorias 4 ou 5 independentes da dPSA. #2: cenário de PI-RADSf positivo se assinalada a categoria 3 com dPSA $\geq 0,10\text{ng/mL}^2$ ou categorias 3+1, 4 ou 5 independentes da dPSA. #3: cenário de PI-RADSf positivo se assinaladas as categorias 3, 3+1, 4 ou 5. ZP: zona periférica; CaPcs: câncer de próstata clinicamente significativo; SE: sensibilidade; E: especificidade; A: acurácia; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo. Intervalo de confiança de 95% entre parênteses.

4.6 Análise de concordância interobservador

A concordância interobservador global para a classificação do PI-RADS, agrupando ZP e ZT, foi moderada (0,512-0,556) (Tabela 16).

Tabela 16. Avaliação de concordância interobservador entre os radiologistas para o PI-RADS agrupando zona periférica e zona de transição

Radiologistas	Concordância interobservador
R1-R2	0,556
R1-R3	0,512
R2-R3	0,542

Correlação Tau-b Kendall. R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3; ZP: zona periférica; ZT: zona de transição.

Os testes de concordância interobservador para os subgrupos de ZP e ZT, analisando a pontuação do PI-RADS e das sequências individuais T2, DWI e DCE estão reportados na tabela 17. A sequência com melhor concordância interobservador foi DWI na ZP, variando de moderado a substancial (0,565-0,620). A sequência individual de concordância mais fraca é o DCE na ZP (0,155-0,224). A pontuação PI-RADS na ZP e ZT apresentou concordância moderada.

Tabela 17. Avaliação de concordância interobservador entre os radiologistas para a pontuação do PI-RADS e das sequências multiparamétricas separando zona periférica e zona de transição

Variáveis da RM	R1-R2	R1-R3	R2-R3
ZP			
T2WI ^a	0,507	0,558	0,526
DWI ^a	0,612	0,565	0,620
DCE ^b	0,168	0,155	0,224
PI-RADS ^a	0,568	0,511	0,572
ZT			
T2WI ^a	0,562	0,551	0,537
DWI ^a	0,470	0,424	0,609
PI-RADS ^a	0,540	0,531	0,446

^aCorrelação Tau-b Kendall. ^bTeste de Kappa. R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3; ZP: zona periférica; ZT: zona de transição; T2WI: T2-weighted imaging; DWI: *diffusion-weighted imaging*; DCE: *dynamic-contrast-enhanced*; RM: ressonância magnética.

O estudo de concordância dos sinais de EEP foi moderado a substancial (0,405-0,632) (Tabela 18).

Tabela 18. Avaliação de concordância interobservador entre os radiologistas para extensão extraprostática dicotomizando em negativo e positivo agrupando zona periférica e zona de transição

Radiologistas	Concordância interobservador
R1-R2	0,632
R1-R3	0,407
R2-R3	0,405

Teste de Kappa. R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3; ZP: zona periférica; ZT: zona de transição; EEP: extensão extraprostática.

A avaliação de correlação de concordância interclasse para a medida da área sinalizada variou de substancial a quase perfeita (0,790-0,830) (Tabela 19).

Tabela 19. Avaliação de concordância interobservador entre os radiologistas para tamanho da lesão agrupando zona periférica e zona de transição

Radiologistas	Concordância interobservador
R1-R2	0,821
R1-R3	0,790
R2-R3	0,830

Correlação de concordância interclasse. R1: radiologista 1; R2: radiologista 2; R3: radiologista 3; ZP: zona periférica; ZT: zona de transição; EEP: extensão extraprostática.

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo retrospectivo e unicêntrico, que foi realizado por nível de lesão, avaliou 432 regiões de interesse (342 indivíduos incluídos) em exames de RMmp 3 Tesla com subsequente biópsia com fusão de imagens de USG e RM. Nossos resultados adicionam uma importante informação na lacuna existente na literatura ao demonstrar a melhor estratificação de CaPcs utilizando o PI-RADSf. Além disso, encontramos que a dPSA pode auxiliar na decisão de biópsia e mostramos que a concordância interobservador para o PI-RADS é moderada.

Os dados epidemiológicos de idade e PSA dos indivíduos incluídos do nosso estudo são semelhantes aos já publicados nos principais *trials*.^(11,15-17) Quando comparamos os dados patológicos com as características dos sujeitos do Grupo de Biópsia após a RM destas mesmas literaturas, observamos que existe uma concordância na maior frequência do ISUP 2, contudo, nossa casuística apresenta uma incidência discretamente maior de CaPcs (47,7% *versus* uma variação de 31,9 a 39,9%). Entretanto, a taxa de CaPcs se aproxima de outros estudos retrospectivos.^(63,64)

Nossa análise de frequência de CaPcs no PI-RADS ≥ 3 variou de 23-36,6% para escore 3, 51,6-73,4% para escore 4 e 73,6-85,1% para escore 5. A metanálise de Oerther et al.,⁽⁶⁵⁾ que avaliou a taxa de detecção de câncer significativo pelo PI-RADS v2.1 também ao nível de lesão, foi de 16% (IC 95% 7-27%) para escore 3, 59% (IC 95% 39-78%) para escore 4 e 85% (IC 95% 73-94%) para escore 5. A frequência de positividade para CaPcs do nosso grupo apresentou interseção com o intervalo de confiança de 95% desta metanálise. Estes dados corroboram que a indicação de biópsia para os escores 4 e 5 do PI-RADS v2.1, suportada pelas maiores entidades de urologia, é uma prática acertada.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ Por outro lado, a frequência de CaPcs para o escore 3 do PI-RADS é baixa e a conduta de biópsia de forma individualizada, conforme sugerindo pelo *guideline* da EAU, adiciona maior assertividade na detecção do câncer significativo.

Apesar da alta taxa de detecção de câncer nos escores 4 e 5 do PI-RADS v2.1, notamos que existe uma diferença importante entre estas duas classificações. Westphalen et al.⁽³⁷⁾ realizaram um estudo retrospectivo em 26 centros (3449 pacientes incluídos, com 5082 lesões avaliadas) para estimar o VPP do PI-RADS na detecção de CaP ISUP ≥ 2 e reportaram uma porcentagem de 35% (IC 95% 27-43%) para PI-RADS ≥ 3

e 49% (IC 95% 40-58%) para PI-RADS ≥ 4 . Nós observamos um VPP variando de 47,7-52,6% para PI-RADS ≥ 3 e 50,5-68,3% para PI-RADS ≥ 4 . Uma das possíveis explicações é a inclusão de lesões indeterminadas com *upgrade* pelo DCE na categoria 4 do PI-RADS, resultando na redução da taxa de detecção de CaPcs.⁽⁶⁶⁾

Assim, nós estudamos de forma fragmenta o PI-RADS v2.1 nas ZP e ZT, separando o escore 4 na classe 3+1 (pontuação 3 que recebe *upgrade*) e na classe 4 intrínseco. Nossa principal hipótese foi que a diferença de positividade de CaPcs entre o PI-RADS 4 e PI-RADS 5 ocorria pelos casos indeterminados (escore 3) que recebiam *upgrade* para lesões com alta probabilidade de CaPcs (escore 4). Nossos resultados mostraram que a frequência de CaPcs no escore 4 é maior em relação ao escore 3+1 na ZP com associação estatisticamente significativa. Percebemos que a categoria 3+1 incorporada ao PI-RADS 4 acaba reduzindo a frequência de detecção de CaPcs e, consequentemente, aumentando o número de falsos positivos nas biópsias. Adicionalmente, a nossa análise de regressão logística múltipla mostrou que a sequência DCE, utilizada para realizar o *upgrade* da categoria 3 para categoria 4 na ZP, não é um fator preditor independente de CaPcs.

Paralelamente aos achados radiológicos da RMmp, nós estudamos a frequência de CaPcs relacionada à dPSA. Nosso estudo encontrou o ponto de corte da dPSA de 0,10ng/mL² para maior frequência de CaPcs. Um artigo que avaliou 451 homens com CaPcs mostrou que a dPSA incrementa a possibilidade de excluir lesão ISUP ≥ 2 , reduzindo em aproximadamente 20% o número de biópsias desnecessárias.⁽⁴⁹⁾ Uma outra publicação encontrou diferença estatisticamente significativa na dPSA para detecção de CaPcs (média de 0,19 *versus* 0,13ng/mL², $p=0,004$).⁽⁵⁰⁾ Girometti et al.⁽⁶⁷⁾ avaliaram o impacto da dPSA em conjunto com o PI-RADS v2.1 e encontraram que o principal gatilho para biópsia foi PI-RADS 4 com dPSA $\geq 0,10$ ng/mL² (benefício líquido em 30 e 40% de probabilidade de risco).

O estudo recente de Messina et al.,⁽⁶⁸⁾ que avaliou a *performance* diagnóstica da RM na detecção de CaPcs na ZP para as lesões classificadas como PI-RADS 4 (também segregando em categoria 3+1 e categoria 4 intrínseca), mostrou frequência de câncer ISUP ≥ 2 de 14,5% para categoria 3+1 e 53,3% para categoria 4. Os autores também demonstraram uma taxa de positividade de CaPcs de 40% para categoria 4 do PI-RADS e 73,5% para categoria 5, provando que a categoria 3+1 reduz a frequência de CaPcs quando incorporado ao PI-RADS 4. Esta publicação também reportou que no cenário de biópsia para o PI-RADS ≥ 4 e para os PI-RADS 3+1 e PI-

RADS 3 se $\text{dPSA} \geq 15\text{ng/mL}^2$ existe um incremento do VPP quando comparado ao manejo padrão (53 *versus* 46,5%). A SE e o VPN apresentaram discreta redução: 93,9 *versus* 100% e 94,8 *versus* 100%, respectivamente. Nós realizamos uma avaliação semelhante, porém utilizando o ponto de corte da dPSA de $0,10\text{ng/mL}^2$. Nossos resultados foram concordantes com o estudo de Messina et al.⁽⁶⁸⁾ e encontramos um aumento da porcentagem do VPP, da E e da acurácia. A redução da SE e do VPN também foi evidente na nossa amostra. Estes dados reforçam o papel da aplicação da dPSA nos nomogramas de detecção do CaPcs.

Atualmente, o *guideline* da EAU preconiza a realização de biópsia de próstata se PI-RADS 4 ou 5 independentemente do valor de dPSA, contudo, deve-se considerar biópsia se PI-RADS 3 com $\text{dPSA} \geq 0,10\text{ng/mL}^2$.⁽⁵²⁾ O estudo de Schoots et al.,⁽⁶⁹⁾ que analisou a decisão de biópsia risco-adaptada baseada na RM de próstata e dPSA, mostrou que pacientes com PI-RADS 3 e $\text{dPSA} < 0,10\text{ng/mL}^2$ apresentam baixo risco (4%) de CaPcs e podem evitar a biópsia com segurança. Já indivíduos com PI-RADS 3 e dPSA entre $0,10\text{-}0,15\text{ng/mL}^2$ e $0,15\text{-}0,20\text{ng/mL}^2$ têm um maior risco de câncer significativo, sendo respectivamente 13 e 29%, e, assim, deve-se considerar biópsia a partir da dPSA de $0,10\text{ng/mL}^2$.⁽⁶⁹⁾ Nossa avaliação de acurácia considerando RMmp com dPSA com o ponto de corte para biópsia de PI-RADS 3 com $\text{dPSA} \geq 10\text{ng/mL}^2$ (mimetizando o *guideline* da EAU) não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao ponto de corte de PI-RADS categorias 3 e 3+1 com $\text{dPSA} \geq 10\text{ng/mL}^2$.

Nossos resultados e os já disponíveis da literatura mostram que o *upgrade* do PI-RADS 3 para PI-RADS 4 na ZP deva ser revisado na próxima versão do PI-RADS. A não realização de *upgrade* na ZP promove redução da porcentagem de falsos positivos, diminuição do número de complicações devido ao procedimento invasivo da biópsia, redução de custo para o sistema de saúde e melhora dos resultados de positividade global de câncer significativo para os escores 4 e 5 do PI-RADS. A nova classificação proposta por Messina et al.⁽⁶⁸⁾ é interessante neste sentido, considerando a classe 3B (B, *biopsy*), que consiste nas categorias 3 e 3+1 com critérios clínicos para biópsia, e classe 3FU (FU, *follow-up*), que consiste nas categorias 3 e 3+1 que devam ser acompanhadas.

Em contrapartida, nossa análise do impacto do escore 3+1 pelo PI-RADS_f na ZT não mostrou diferença estatisticamente significativa. Apesar de pequeno número de regiões de interesse classificadas como categorias 2+1, mostramos uma frequência de câncer significativo neste escore variando de 42,9 a 50%. Estes resultados

estão em desacordo com a publicação de Costa et al.,⁽⁷⁰⁾ que encontrou uma taxa de CaPcs de 6% na categoria 2+1 e 11% na categoria 3 da ZT. Da mesma maneira, Lim et al.⁽⁷¹⁾ demonstraram uma baixa taxa de CaP significativo no escore 2+1 quando comparado com a pontuação 3 (8 *versus* 20%). Entretanto, nossos resultados se aproximam da casuística de outro estudo, que reportou 50% de câncer ISUP ≥ 2 nas lesões 2+1.⁽⁷²⁾ Devido à baixa incidência da categoria 2+1 no nosso trabalho e no restante da literatura, acreditamos que uma avaliação mais ampla deva ser realizada para a validação desta categoria.

Nossa amostra de lesões enquadradas no escore 3+1 da ZT foi bastante baixa, impossibilitando análises inferenciais. O estudo de Thai et al.⁽⁷³⁾ encontrou uma taxa de CaP significativo de 11,1% na categoria 3 e 30,8% na categoria 3+1. Diferentemente do *upgrade* realizado na ZP, que é realizado pela sequência DCE, na ZT a sequência responsável é a DWI. Historicamente, a DWI é uma sequência bastante confiável para detectar CaP.

Nossa análise de *performance* diagnóstica para os três radiologistas, considerando PI-RADS ≥ 3 como positivo para CaPcs, mostrou elevada SE e VPN. A metanálise de Moldovan et al.⁽²⁰⁾ mostrou VPN e VPP, no cenário de prevalência de CaP de 50% como no nosso estudo, de 76% (IC 95% 64-88%) e 64% (IC 95% 55-73%), respectivamente. Na metanálise de Woo et al.,⁽⁴³⁾ a SE reportada foi de 89% (IC 95% 86-92%) e E de 73% (IC 95% 60-83%). O estudo de metanálise de Zhang et al.⁽⁴⁵⁾ mostrou SE de 89% (IC 95% 81-94%) e E de 71% (55-84%). Uma outra metanálise mostrou que a SE e E do PI-RADS v2.1 foram de, respectivamente, 94,3 e 24,2% para ZP e 93,8 e 42,1% para ZT.⁽⁶³⁾ Nós reportamos uma variação da SE, E, VPN e VPP de, respectivamente, 93,2 a 97,6%, 29,2 a 38,5%, 82,5 a 94,6% e 54,5 a 59,1%, considerando o ponto de corte PI-RADS ≥ 3 . Os nossos resultados são similares aos já publicados na literatura, reforçando que o PI-RADS é uma ferramenta robusta no cenário de rastreio de CaPcs, permitindo excluir câncer ISUP ≥ 2 quando classificado como categorias 1 ou 2. Destacamos o número bastante baixo de falsos negativos entre os três radiologistas, o qual aumentou de forma inversamente proporcional ao grau de experiência do leitor, sendo 5 de 432 lesões (1,2%) para R1, 12 de 432 lesões (2,8%) para R2 e 14 de 432 lesões (3,2%) para R3.

Apesar de elevadas porcentagens de SE e VPN para os três radiologistas, observamos que o grau de experiência apresentou impacto na AUC na avaliação das regiões de interesse da ZP. Vários trabalhos na literatura já mostraram

que o grau de experiência representa uma importante variável na equação de assertividade da RM para detectar câncer significativo.⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾ Nosso estudo mostrou que a maior diferença foi entre o radiologista *expert* em imagem prostática e o radiologista *basic* com menor tempo de formação, na avaliação da ZP (AUC de 0,824 *versus* 0,727, $p < 0,001$). Contudo, não demonstramos diferença estatisticamente significativa da AUC na avaliação da ZT entre os leitores. O estudo de Greer et al.⁽⁷⁴⁾ encontrou que a SE do PI-RADS ≥ 4 foi maior para radiologistas experientes (60%) em relação aos radiologistas de experiência moderada (49%). Outra publicação mostrou que a SE para detecção de CaP considerando PI-RADS ≥ 3 não dependeu da experiência do leitor, por outro lado, a E foi dependente do grau de *expertise* do radiologista.⁽⁷⁵⁾ Já uma metanálise reportou que não existe diferença estatisticamente significativa da SE, E, VPN e VPP entre radiologistas experientes e menos experientes.⁽⁴⁷⁾

Mesmo que o PI-RADS seja uma classificação consolidada e amplamente aceita, a literatura é bastante heterogênea em relação à sua reprodutibilidade. Assim, um dos principais objetivos do PI-RADS v2.1 foi aumentar a reprodutibilidade entre os radiologistas.⁽³²⁾ O estudo multicêntrico de Rosenkrantz et al.⁽⁷⁸⁾ encontrou uma concordância interobservador moderada entre radiologistas experientes através do PI-RADS v2. Estes autores avaliaram a concordância da sequência DWI na ZP, que foi moderada a substancial, da sequência DCE na ZP, que foi razoável a moderada, e de EEP, que foi razoável. Outras publicações do PI-RADS v2 mostraram uma concordância interobservador variando de moderada a substancial.^(33,41,76) Bhayana et al.⁽⁶⁴⁾ compararam a concordância interobservador entre o PI-RADS v2 e v2.1 e encontraram um incremento do *Kappa* para a ZP (de moderado para substancial), contudo, não foi significativo na ZT. Já o trabalho de Tamada et al.⁽⁴⁶⁾ mostrou incremento do *Kappa* na detecção de CaP na ZT, sendo moderado para o PI-RADS v2 e substancial para o PI-RADS v2.1. A revisão sistemática e metanálise de Lee et al.⁽⁴⁷⁾ reportaram que a concordância interobservador não apresentou diferença estatisticamente significativa entre PI-RADS v2 e v2.1, variando de moderada a substancial.

Nós mostramos uma concordância interobservador moderada do PI-RADS v2.1, tanto agrupando as ZP e ZT como analisando de forma separada. Nossa avaliação independente de cada sequência para cada zona da glândula prostática mostrou uma concordância moderada para T2WI, moderada a substancial para DWI e leve a razoável para DCE. A nossa avaliação de concordância para sinais de EEP foi

moderada a substancial e da medida da área de interesse foi substancial a quase perfeita. Em particular, as definições das medidas das áreas de interesse são diretas e nítidas, não deixando margem para erro de interpretação, podendo explicar em parte a reprodutibilidade quase excelente. Nós acreditamos que as próximas versões devam focar ainda mais na clarificação do léxico e do sistema de pontuação para melhorar a reprodutibilidade do PI-RADS.

Nosso estudo apresenta vários pontos fortes. Primeiramente, nós analisamos a positividade de CaPcs ao nível da lesão, que foi biopsiada por fusão de imagens em tempo real (RM/USG). A escolha dessa metodologia permitiu o estudo mais exato da taxa de câncer significativo lesão-específica, reduzindo o risco de achados ao acaso. Em segundo lugar, todos os radiologistas avaliaram a mesma região de interesse da próstata, mitigando o viés de interpretação. Terceiro, um radiologista *expert* em imagem da próstata foi o responsável pelo manejo do banco de dados.⁽²³⁾ Isto mitigou o risco de erro da interpretação dos achados anatomopatológicos e da seleção da região de interesse incorreta da RM que foi posteriormente amostrada na biópsia por fusão de imagens. Quarto, as biópsias transretais com fusão de imagem e a interpretação das amostras teciduais foram realizadas respectivamente por radiologistas intervencionistas e patologistas dedicados à área de CaP. Em quinto lugar, realizamos todos os exames em aparelhos de RM 3 Tesla com protocolos uniformes e com alta qualidade de imagem (PI-QUAL ≥ 4).^(27,28,59) Este fato reduziu o risco de erro de interpretação devido à baixa qualidade do exame ou viés de seleção do campo magnético do aparelho. Sexto, nós avaliamos um elevado número de regiões de interesse ($n=432$), em especial de alterações situadas na ZP. Dessa forma, nossos resultados da ZP apresentam muita robustez estatística e força metodológica.

Nosso estudo também apresenta limitações. Primeiro, este é um trabalho retrospectivo, que intrinsecamente pode gerar viés de seleção. Nós tentamos mitigar este problema incluindo pacientes consecutivos na nossa casuística. Em segundo lugar, este é um estudo unicêntrico que avaliou somente exames de RM 3 Tesla de alta qualidade. Tal fato pode reduzir a heterogeneidade dos radiologistas, dos centros e dos aparelhos, diferentemente da vida real. Terceiro, nossa casuística apresentou uma incidência de CaPcs de 47,7%, um pouco maior do que a literatura, podendo ter impactado nos resultados de VPN e VPP. Quarto, a maioria das regiões de interesse avaliadas foi na ZP (86,8%), o que já se esperava devido à prevalência de achados nesta topografia. Contudo, o número relativamente baixo de alterações na ZT pode ter

resultado em falta de força estatística para refutar a hipótese nula. Nós acreditamos que a melhor forma de avaliação desta área seria com estudos multicêntricos ou metanálises, devido à baixa prevalência de tumores neste setor. Quinto, todos os radiologistas envolvidos na leitura dos exames atuam em uma instituição de alto volume de exames de RM de próstata, resultando em uma *expertise* considerável, mesmo que dois deles não sejam considerados experientes pelos critérios do ESUR/ESUI.⁽²³⁾ Em sexto lugar, a avaliação ao nível da lesão pode resultar em erro de anotação. Nós mitigamos este problema disponibilizando um arquivo PDF para os três radiologistas com a finalidade de todos lerem a mesma região de interesse do exame de RM. Por fim, nosso estudo incluiu sujeitos sem CaP conhecido, logo, nossos resultados não podem ser replicados para indivíduos no cenário de estadiamento de câncer já conhecido ou de reestadiamento.

6 CONCLUSÕES

1. Nosso estudo demonstrou que existe diferença estatisticamente significativa na frequência de câncer de próstata clinicamente significativa entre a categoria 3+1 e categoria 4 intrínseca do PI-RADS versão 2.1 na zona periférica. Contudo, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre estas mesmas categorias na zona de transição;

2. Encontramos que existe um aumento gradual da positividade de câncer de próstata clinicamente significativa proporcional à pontuação do PI-RADS na zona periférica e zona de transição. Adicionalmente, vimos que a taxa de câncer de clinicamente significativa agrupado as categorias 3+1 e 3 na zona periférica não é maior que 50%;

3. Encontramos associação estatisticamente significativa da densidade de antígeno prostático específico com câncer de próstata clinicamente significativa na zona periférica. Contudo, não encontramos associação entre a densidade de antígeno prostático específico e câncer clinicamente significativa na zona de transição;

4. A ressonância magnética com utilização da pontuação PI-RADS apresentou elevada sensibilidade e valor preditivo negativo. Nós reportamos uma maior *area under curve* proporcional ao nível de experiência do radiologista. Também encontramos que a associação do PI-RADS com densidade de antígeno prostático específico aumentou a acurácia e valor preditivo positivo na detecção do câncer de próstata clinicamente significativa. Por fim, mostramos que não houve diferença estatisticamente significativa da acurácia na avaliação da ressonância magnética com densidade de antígeno prostático específico entre os cenários de ponto de corte do PI-RADS da categoria 3 isolada e categoria 3 com categoria 3+1;

5. A concordância interobservador do PI-RADS versão 2.1 entre radiologistas de diferentes níveis de experiência foi moderada tanto na zona periférica como na zona de transição;

6. A concordância interobservador da sequência de difusão e extensão extraprostática foi moderada a substancial e da medida das regiões de interesse foi substancial a quase perfeita. Contudo, a concordância da sequência T2 foi moderada e do *dynamic contrast-enhanced* foi leve a razoável.

7 ANEXOS

Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aplicado aos radiologistas**PROTOCOLO DE PESQUISA**

“Avaliação de concordância interobservadores e critérios de positividade em ressonâncias magnéticas multiparamétricas categorias ≥ 3 da versão 2.1 do PI-RADS no diagnóstico de câncer de próstata.”

Fernando Morbeck Almeida Coelho

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Radiologista
--

Introdução

Você foi convidado para participar do estudo intitulado: “Avaliação de Concordância Interobservadores e Critérios de Positividade em Ressonâncias Magnéticas Multiparamétricas Categorias ≥ 3 da Versão 2.1 do PI-RADS no Diagnóstico de Câncer de Próstata.” Se você decidir fazer parte dele, precisará saber das possibilidades de riscos e benefícios e confirmar sua participação através do termo de consentimento livre e esclarecido.

Este documento esclarece sobre o estudo que você deseja participar. Se você tiver qualquer pergunta, por favor, sinta-se à vontade para entrar em contato com o médico responsável pela condução do estudo ou com algum profissional que participa do estudo e que possa esclarecer suas dúvidas.

A decisão de fazer parte do estudo é **voluntária** e você pode recusar ou retirar-se do estudo a qualquer momento sem nenhum tipo de consequência para o seu tratamento. O objetivo principal dessa pesquisa é analisar os critérios de positividade das categorias ≥ 3 do PI-RADS v2.1 na detecção do câncer de próstata clinicamente significativo (CaPcs). Os objetivos secundários são testar a concordância interobservador do PI-RADS v2.1 na avaliação das lesões prostáticas categorias ≥ 3 entre radiologistas de diferentes níveis de experiência e avaliar a relação entre a densidade do PSA e a positividade do CaPcs nas categorias ≥ 3 do PI-RADS v2.1.

Procedimentos realizados neste protocolo

Os indivíduos retrospectivamente selecionados, que foram submetidos à ressonância magnética multiparamétrica (RMmp) e biópsia prostáticas, terão seus exames avaliados por três radiologistas com diferentes níveis de experiência. Você, um dos radiologistas selecionados, fará as leituras dos exames de forma independente e cego para as informações clínicas e para o relatório radiológico original. Cada radiologista preencherá uma tabela classificando o exame em graus de suspeição do PI-RADS 2.1. Os dados serão então analisados por uma equipe de estatísticos. Suas informações pessoais serão anonimizadas e você não será exposto profissionalmente.

Riscos e inconveniências

Essa pesquisa oferece riscos mínimos aos participantes. Você pode se sentir desconfortável ao ser avaliado pelos pesquisadores. Caso não queira participar desta pesquisa, pode se recusar sem que haja qualquer tipo de prejuízo a você, ao curso e a sua atividade de rotina.

Benefício

O benefício indireto será na visualização de um amplo número de estudos de RMmp da próstata, que mesmo não sendo disponibilizadas as informações clínicas e o relatório original (leituras cegas e independente), poderá te auxiliar no aprendizado continuado. Outro benefício será na oportunidade de você comparar seus resultados com outros colegas envolvidos na pesquisa, sejam eles mais ou menos experientes, e avaliar sua performance em relação a leitura dos casos, caso seja de seu interesse pessoal.

Direitos do participante

Sua participação é voluntária e você pode retirar seu consentimento ou ainda descontinuar sua participação em qualquer momento, se o assim o preferir, sem penalização e/ou prejuízo de qualquer natureza. Não haverá nenhum custo a você proveniente deste estudo, assim como não haverá qualquer tipo de remuneração pela sua participação. Ao assinar este termo você não abre mão de nenhum direito legal.

Deveres do participante

Assim como você têm direitos, existem também deveres que você deverá cumprir caso tome a decisão de participar desta pesquisa. As principais obrigações são: realizar todas

as leituras dos exames de RMmp da próstata, seguir o cronograma do estudo, realizando os procedimentos solicitados corretamente, conforme orientação da equipe responsável pelo estudo.

Confidencialidade

A equipe do estudo e a equipe assistencial terão acesso a seus dados, no entanto, seu anonimato é garantido e possíveis publicações científicas resultantes deste estudo não o (a) identificará em nenhuma circunstância como participante. Os dados obtidos serão tratados sob estritas condições de confidencialidade.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), cuja função é o de avaliar os estudos envolvendo seres humanos.

Para qualquer dúvida ética e/ou relacionada a direitos do participante entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Albert Einstein no telefone (11) 2151-3729/ FAX (11) 2151-0273/ e-mail cep@einstein.br.

Para qualquer dúvida relacionada ao estudo, por favor, sinta-se a vontade para entrar em contato com os médicos responsáveis pela condução do estudo, Dr. Fernando Morbeck Almeida Coelho no telefone (11) 94234-1117 ou Dr. Ronaldo Hueb Baroni pelo telefone (11) 98244-2626.

Reclamações, elogios e sugestões deverão ser encaminhadas ao Sistema de Atendimento ao Cliente (SAC) por meio do telefone (11) 2151-0222 ou formulário identificado como “fale conosco” disponível na página da pesquisa clínica ou pessoalmente.

Assinaturas de Consentimento

Fui informado de todos os detalhes relacionados ao estudo ao qual serei submetido.

Receberei uma via assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome completo do participante da pesquisa

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do participante da pesquisa

Nome completo e legível do pesquisador responsável

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do pesquisador responsável

Anexo 2. Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os indivíduos submetidos à ressonância magnética com subsequente biópsia



Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: Avaliação de concordância interobservadores e critérios de positividade em ressonâncias magnéticas multiparamétricas categorias ≥ 3 da versão 2.1 do PI-RADS no diagnóstico de câncer de próstata.

Pesquisador Responsável: Dr. Ronaldo Hueb Baroni

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein,

Venho por meio desta, solicitar a isenção de aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo acima referenciado.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta nos seguintes critérios:

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo que utilizará análise de imagens de ressonância magnética da próstata realizados entre janeiro de 2013 e outubro de 2019.

Serão utilizados dados de imagens realizadas no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), através dos arquivos de **PACS** (*Picture Archiving and Communication System* - Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens).

Os participantes deste projeto foram submetidos aos exames de imagem, conforme a indicação clínica do médico solicitante. Os laudos já foram liberados dentro da rotina do grupo de radiologia de imagem abdominal. Os dados serão utilizados apenas para o desenvolvimento do projeto acima referenciado.

Os dados deste projeto de pesquisa serão anonimizados, impedindo a identificação dos participantes, cuja confidencialidade será preservada. Para tanto, o material a ser analisado e os dados clínicos que porventura possam ser colhidos serão deidentificados por uma radiologista certificada em imagem abdominal.

A base de dados da pesquisa será montada em uma plataforma de pesquisa Redcap® com acesso restrito que permite apenas a um dos pesquisadores a correlação dos códigos atribuídos aos participantes e as suas reais identidades. Importante ressaltar que para os fins deste projeto científico a avaliação do conjunto de dados é que permitirá comprovar ou rejeitar as hipóteses a serem testadas, sendo que os dados isolados de cada um dos participantes não sendo alvo de escrutínio. Todos os participantes deste projeto manterão o compromisso com o sigilo das informações a fim de garantir a privacidade dos participantes de pesquisa e o cumprimento das Boas Práticas Clínicas e, em última análise, assegurar proteção aos participantes de pesquisa. Os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação dos participantes.

O risco será mínimo, como por exemplo, a perda de confidencialidade a qual será minimizada com a análise anônima dos dados, mantendo o sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Acrescenta-se a inviabilidade na obtenção do TCLE, uma vez que muito dos participantes não estão mais em acompanhamento ou tratamento clínico. Os participantes que serão incluídos não estão com os dados cadastrais atualizados no prontuário da SBIBAE, mudou de endereço, telefone ou mesmo foram a óbito durante este período, pois o câncer de próstata acomete especialmente pacientes idosos e, usualmente, a sobrevida pode não ser tão extensa. Dessa forma, há uma impossibilidade logística de contato, devido ao grande número de imagens que serão necessárias na elaboração do projeto e por conter dados de exames de Imagem realizados há até 7 anos. Devido a estes motivos, não há possibilidade de contato com os mesmos.

Não será necessária a realização de novos exames ou visitas para o desenvolvimento desta pesquisa.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as normas descritas na Resolução CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

São Paulo, 04 de Maio de 2020

Dr. Ronaldo Hueb Baroni

Anexo 3. Exemplo de um caso do arquivo disponibilizado para os radiologistas

PIRADSP061 | ÁREA 1 ZP



8 REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17–48.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2022 [citado 2022 Maio 10]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.; ESRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320–8.
4. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(6):1046–55.
5. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al.; US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319(18):1901–13.
6. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al.; ProtecT study group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415–24.
7. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):132–42.
8. Oberlin DT, Casalino DD, Miller FH, Meeks JJ. Dramatic increase in the utilization of multiparametric magnetic resonance imaging for detection and management of prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(4):1255–8.
9. Renard-Penna R, Rouvière O, Puech P, Borgogno C, Abbas L, Roy C, et al. Current practice and access to prostate MR imaging in France. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(11):1125–9.
10. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011;261(1):46–66.
11. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al.; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815–22.
12. Nam RK, Wallis CJ, Stojcic-Bendavid J, Milot L, Sherman C, Sugar L, et al. A pilot study to evaluate the role of magnetic resonance imaging for prostate cancer screening in the general population. *J Urol*. 2016;196(2):361–6.
13. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggner SE, Gaitonde K, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol*. 2016;196(6):1613–8.
14. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2015;67(4):627–36.
15. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al.; PRECISION study group collaborators. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767–77.
16. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al.; MRI-FIRST investigators. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of

multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):100–9.

17. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study (Figure presented.). *Eur Urol.* 2019;75(4):570–8.

18. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD012663.

19. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV, Gaur S, Merino MJ, et al. Prospective evaluation of PI-RADSTM version 2 using the international society of urological pathology prostate cancer grade group system. *J Urol.* 2017;198(3):583–90.

20. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RC, et al. What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis from the European association of urology prostate cancer guidelines panel. *Eur Urol.* 2017;72(2):250–66.

21. Padhani AR, Weinreb J, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Turkbey B, Barentsz J. Prostate imaging-reporting and data system steering committee: PI-RADS v2 status update and future directions. *Eur Urol.* 2019;75(3):385–96.

22. Purysko AS, Baroni RH, Giganti F, Costa D, Renard-Penna R, Kim CK, et al. PI-RADS version 2.1: a critical review, from the AJR special series on radiology reporting and data systems. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;216(1):20–32.

23. de Rooij M, Israël B, Tummers M, Ahmed HU, Barrett T, Giganti F, et al. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. *Eur Radiol.* 2020;30(10):5404–16.

24. Cathcart P, Sridhara A, Ramachandran N, Briggs T, Nathan S, Kelly J. Achieving quality assurance of prostate cancer surgery during reorganisation of cancer services. *Eur Urol.* 2015;68(1):22–9.

25. Sackett J, Shih JH, Reese SE, Brender JR, Harmon SA, Barrett T, et al. Quality of prostate MRI: is the PI-RADS standard sufficient? *Acad Radiol.* 2021;28(2):199–207.

26. Esses SJ, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Imaging facilities' adherence to PI-RADS v2 minimum technical standards for the performance of prostate MRI. *Acad Radiol.* 2018;25(2):188–95.

27. Pötsch N, Rainer E, Clauser P, Vatteroni G, Hübner N, Korn S, et al. Impact of PI-QUAL on PI-RADS and cancer yield in an MRI-TRUS fusion biopsy population. *Eur J Radiol.* 2022;154:110431.

28. Giganti F, Kasivisvanathan V, Kirkham A, Punwani S, Emberton M, Moore CM, et al. Prostate MRI quality: a critical review of the last 5 years and the role of the PI-QUAL score. *Br J Radiol.* 2022;95(1131):20210415.

29. Giganti F, Allen C. Imaging quality and prostate MR: it is time to improve. *Br J Radiol.* 2021;94(1118):20200934.

30. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al.; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22(4):746–57.

31. 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.

32. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol*. 2019;76(3):340–51.
33. Mussi TC, Yamauchi FI, Tridente CF, Tachibana A, Tonso VM, Recchimuzzi DR, et al. Interobserver agreement and positivity of PI-RADS version 2 among radiologists with different levels of experience. *Acad Radiol*. 2019;26(8):1017–22.
34. Greer MD, Shih JH, Lay N, Barrett T, Kayat Bittencourt L, Borofsky S, et al. Validation of the dominant sequence paradigm and role of dynamic contrast-enhanced imaging in Pi-RADS version 2. *Radiology*. 2017;285(3):859–69.
35. Liddell H, Jyoti R, Haxhimolla HZ. Mp-MRI prostate characterised pirads 3 lesions are associated with a low risk of clinically significant prostate cancer-a retrospective review of 92 biopsied pirads 3 lesions. *Curr Urol*. 2015;8(2):96–100.
36. Mertan FV, Greer MD, Shih JH, George AK, Kongnyuy M, Muthigi A, et al. Prospective evaluation of the prostate imaging reporting and data system version 2 for prostate cancer detection. *J Urol*. 2016;196(3):690–6.
37. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, Arora S, Barashi NS, Barentsz JO, et al. Variability of the positive predictive value of PI-RADS for prostate MRI across 26 centers: experience of the society of abdominal radiology prostate cancer disease-focused panel. *Radiology*. 2020;296(1):76–84.
38. Vargas HA, Hötter AM, Goldman DA, Moskowitz CS, Gondo T, Matsumoto K, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol*. 2016;26(6):1606–12.
39. Mussi TC, Martins T, Tachibana A, Mousessian PN, Baroni RH. Objective value on Apparent diffusion coefficient (ADC) map to categorize the intensity of diffusion-weighted imaging (DWI) restriction for prostate cancer detection on multiparametric prostate MRI. *Int Braz J Urol*. 2018;44(5):882–91.
40. Mussi TC, Martins T, Dantas GC, Garcia RG, Filippi RZ, Lemos GC, et al. Comparison between multiparametric MRI with and without post - contrast sequences for clinically significant prostate cancer detection. *Int Braz J Urol*. 2018;44(6):1129–38.
41. Purysko AS, Bittencourt LK, Bullen JA, Mostardeiro TR, Herts BR, Klein EA. Accuracy and interobserver agreement for prostate imaging reporting and data system, version 2, for the characterization of lesions identified on multiparametric MRI of the prostate. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(2):339–49.
42. Seo JW, Shin SJ, Taik Oh Y, Jung DC, Cho NH, Choi YD, et al. PI-RADS version 2: detection of clinically significant cancer in patients with biopsy gleason score 6 prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(1):W1–9.
43. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic performance of prostate imaging reporting and data system version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Urol*. 2017;72(2):177–88.
44. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O'Sullivan R, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int*. 2018;122(1):40–9.
45. Zhang L, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X, Huan Y. A meta-analysis of use of prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol*. 2017;27(12):5204–14.

46. Tamada T, Kido A, Takeuchi M, Yamamoto A, Miyaji Y, Kanomata N, et al. Comparison of PI-RADS version 2 and PI-RADS version 2.1 for the detection of transition zone prostate cancer. *Eur J Radiol.* 2019;121:108704.
47. Lee CH, Vellayappan B, Tan CH. Comparison of diagnostic performance and inter-reader agreement between PI-RADS v2.1 and PI-RADS v2: systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2022;95(1131):20210509.
48. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Vourganti S, Turkbey B, Rastinehad AR, Stamatakis L, et al. Diagnostic value of biparametric magnetic resonance imaging (MRI) as an adjunct to prostate-specific antigen (PSA)-based detection of prostate cancer in men without prior biopsies. *BJU Int.* 2015;115(3):381–8.
49. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wieczorek K, et al. The value of PSA density in combination with PI-RADSTM for the accuracy of prostate cancer prediction. *J Urol.* 2017;198(3):575–82.
50. Brizmohun Appayya M, Sidhu HS, Dikaos N, Johnston EW, Simmons LA, Freeman A, et al. Characterizing indeterminate (Likert-score 3/5) peripheral zone prostate lesions with PSA density, PI-RADS scoring and qualitative descriptors on multiparametric MRI. *Br J Radiol.* 2018;91(1083):20170645.
51. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981;2(1):35–49.
52. European Association of Urology. Prostate cancer. Diagnostic evaluation. Arnhem: European Association of Urology; [c2023? cited 2023 May 10]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation>
53. Wei JT, Barocas D, Carlsson S, Coakley F, Eggener S, Etzioni R, et al. Early detection of prostate cancer: AUA/SUO guideline part I: prostate cancer screening. *J Urol.* 2023;210(1):46–53.
54. Wei JT, Barocas D, Carlsson S, Coakley F, Eggener S, Etzioni R, et al. Early detection of prostate cancer: AUA/SUO guideline part II: considerations for a prostate biopsy. *J Urol.* 2023;210(1):54–63.
55. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE trial: a multicenter randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol.* 2019;75(4):582–90.
56. Mazzone E, Stabile A, Pellegrino F, Basile G, Cignoli D, Cirulli GO, et al. Positive predictive value of prostate imaging reporting and data system version 2 for the detection of clinically significant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(5):697–713.
57. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al.; STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Radiology.* 2015;277(3):826–32.
58. Giganti F, Allen C, Emberton M, Moore CM, Kasivisvanathan V; PRECISION study group. Prostate imaging quality (PI-QUAL): a new quality control scoring system for multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate from the PRECISION trial. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(5):615–9.
59. Giganti F, Kirkham A, Kasivisvanathan V, Papoutsaki MV, Punwani S, Emberton M, et al. Understanding PI-QUAL for prostate MRI quality: a practical primer for radiologists. *Insights Imaging.* 2021;12(1):59.
60. Iczkowski KA, van Leenders GJ, van der Kwast TH. The 2019 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(7):1007.

61. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994;271(5):368–74.
62. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
63. Rudolph MM, Baur AD, Cash H, Haas M, Mahjoub S, Hartenstein A, et al. Diagnostic performance of PI-RADS version 2.1 compared to version 2.0 for detection of peripheral and transition zone prostate cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):15982.
64. Bhayana R, O'Shea A, Anderson MA, Bradley WR, Gottumukkala RV, Mojtahed A, et al. PI-RADS versions 2 and 2.1: interobserver agreement and diagnostic performance in peripheral and transition zone lesions among six radiologists. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(1):141–51.
65. Oerther B, Engel H, Bamberg F, Sigle A, Gratzke C, Benndorf M. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(2):256–63.
66. Schoots IG. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl Androl Urol*. 2018;7(1):70–82.
67. Girometti R, Giannarini G, Panebianco V, Maresca S, Cereser L, De Martino M, et al. Comparison of different thresholds of PSA density for risk stratification of PI-RADSv2.1 categories on prostate MRI. *Br J Radiol*. 2022;95(1131):20210886.
68. Messina E, Pecoraro M, Laschena L, Bicchetti M, Proietti F, Ciardi A, et al. Low cancer yield in PI-RADS 3 upgraded to 4 by dynamic contrast-enhanced MRI: is it time to reconsider scoring categorization? *Eur Radiol*. 2023;33(8):5828–39.
69. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*. 2021;127(2):175–8.
70. Costa DN, Jia L, Subramanian N, Xi Y, Rofsky NM, Recchimuzzi DZ, et al. Prospective PI-RADS v2.1 atypical benign prostatic hyperplasia nodules with marked restricted diffusion: detection of clinically significant prostate cancer on multiparametric MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(2):395–403.
71. Lim CS, Abreu-Gomez J, Carrion I, Schieda N. Prevalence of prostate cancer in PI-RADS version 2.1 Transition zone atypical nodules upgraded by abnormal DWI: correlation with MRI-directed TRUS-guided targeted biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(3):683–90.
72. Byun J, Park KJ, Kim MH, Kim JK. Kim M hyun, Kim JK. Direct comparison of PI-RADS version 2 and 2.1 in transition zone lesions for detection of prostate cancer: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(2):577–86.
73. Thai JN, Narayanan HA, George AK, Siddiqui MM, Shah P, Mertan FV, et al. Validation of PI-RADS version 2 in transition zone lesions for the detection of prostate cancer. *Radiology*. 2018;288(2):485–91.
74. Greer MD, Brown AM, Shih JH, Summers RM, Marko J, Law YM, et al. Accuracy and agreement of PIRADSv2 for prostate cancer mpMRI: a multireader study. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(2):579–85.
75. Greer MD, Shih JH, Lay N, Barrett T, Bittencourt L, Borofsky S, et al. Interreader variability of prostate imaging reporting and data system version 2 in detecting and assessing prostate cancer lesions at prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(6):1197–205.
76. Gatti M, Faletti R, Callaris G, Giglio J, Berzovini C, Gentile F, et al. Prostate cancer detection with biparametric magnetic resonance imaging (bpMRI) by readers with different experience: performance and comparison with multiparametric (mpMRI). *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(5):1883–93.

77. Hansen NL, Koo BC, Gallagher FA, Warren AY, Doble A, Gnanapragasam V, et al. Comparison of initial and tertiary centre second opinion reads of multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate prior to repeat biopsy. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2259–66.
78. Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, Froemming AT, Gupta RT, Turkbey B, et al. Interobserver reproducibility of the PI-RADS version 2 lexicon: a multicenter study of six experienced prostate radiologists. *Radiology.* 2016;280(3):793–804.

Abstract

Introduction: Multiparametric magnetic resonance imaging is the first-line examination for prostate cancer studies. Thus, the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) was created to standardize image acquisition and examination interpretation. Although widely accepted, it is known that there is a wide variation in the frequency of clinically significant prostate cancer between categories 4 and 5. In addition, the literature on how Prostate-specific antigen density can increase the detection of clinically significant prostate cancer is scarce. Finally, the literature is quite heterogeneous in evaluating whether there was an improvement in the reproducibility of version 2.1 of PI-RADS.

Purpose: To test whether there is a difference in the frequency of clinically significant prostate cancer positivity between categories 3 with the upgrade to 4 (3+1) and intrinsic category 4 of PI-RADS version 2.1; to study the frequency of clinically significant prostate cancer positivity for categories ≥ 3 of PI-RADS version 2.1; to evaluate the diagnostic performance of multiparametric magnetic resonance imaging without and with Prostate-specific antigen density for detecting clinically significant prostate cancer; to test the inter-reader agreement of PI-RADS version 2.1 score and independent variables of multiparametric magnetic resonance imaging. **Methods:** The retrospective study included subjects who underwent 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging with subsequent biopsy guided by magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided-targeted biopsy. Three radiologists with different levels of experience analyzed all images independently and blindly, classifying them according to the PI-RADS scoring system (1 to 5), splitting PI-RADS 3 upgrade criteria for transition zone into category 2+1 (T2-weighted imaging score 2 with diffusion-weighted imaging score ≥ 4) and category 3 (T2-weighted imaging score 3); and PI-RADS 4 for the peripheral zone and transition zone into category 3+1 (diffusion-weighted imaging score 3 with positive dynamic contrast-enhanced for peripheral zone, and T2-weighted imaging score 3 with diffusion-weighted imaging 5 for transition zone) and category 4 (diffusion-weighted imaging score 4 for peripheral zone and T2-weighted imaging score 4 for transition zone). Multiparametric magnetic resonance imaging variables and Prostate-specific antigen density were also evaluated independently. We studied the frequency of clinically significant prostate cancer positivity for all variables. In addition, we analyzed the diagnostic performance of multiparametric magnetic resonance imaging without and with

Prostate-specific antigen density for all radiologists. Finally, we tested the inter-reader agreement of PI-RADS and other multiparametric magnetic resonance imaging parameters. Clinically significant prostate cancer was considered if the International Society of Urological Pathology grade group ≥ 2 . **Results:** Three hundred and two participants (432 lesions) were included, with a mean age of 63.3 years, mean Prostate-specific antigen density of 0.13ng/mL^2 , and clinically significant prostate cancer frequency of 47.7%. We demonstrated a global clinically significant prostate cancer frequency of 23-36.6% for PI-RADS 3, 51.6-73.4% for PI-RADS 4, and 73.6-85.1% for PI-RADS 5. In the peripheral zone, we found 17.9-35.1% for category 3, 39.3-68.4% for category 3+1, 63.4-81.4% for category 4, and 74.2-86% for category 5, with a statistically significant difference for clinically significant cancer rate between categories 3+1 and 4. In the peripheral zone, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy were respectively 97.6, 38.5, 59.1, 94.6, and 68% for multiparametric magnetic resonance imaging and 81.6, 73.5, 73.2, 81.9 and 77.3% for multiparametric magnetic resonance imaging associated with Prostate-specific antigen density. The inter-reader agreement was moderate for the PI-RADS scoring system and T2 sequence and moderate to substantial for the diffusion sequence. **Conclusion:** Our study demonstrated a statistically significant difference in clinically significant prostate cancer frequency between category 3+1 (diffusion-weighted imaging score 3 with positive dynamic contrast-enhanced) and category 4 (diffusion-weighted imaging score 4) of the PI-RADS version 2.1 in the peripheral zone. We showed that the association of PI-RADS with Prostate-specific antigen density increased accuracy and positive predictive value in detecting cancer grade group ≥ 2 . In addition, the inter-reader agreement was moderate for the PI-RADS score in the peripheral zone and transition zone.

Keywords: Prostatic neoplasms; Multiparametric magnetic resonance imaging; Prostate-specific antigen; Early detection of cancer; Sensitivity and specificity