



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

FLÁVIO ANDRÉ AZUL FREITAS

***RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
MULTIPARAMÉTRICA NA DETEÇÃO DO
CARCINOMA DA PRÓSTATA***
ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMAGIOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR LUÍS MIGUEL CATARINO CURVO SEMEDO
DRA. MARIA CRISTINA BRITO MARQUES**

09/2014

Ressonância Magnética Multiparamétrica na deteção do Carcinoma da Próstata

Flávio André Azul Freitas, Luís Curvo Semedo, Maria Cristina Marques

Clinica Universitária de Radiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.

Informação de autor: Flávio André Azul Freitas; Rua Dr. Delfim Pinheiro n° 25 B 3130-001
Alfarelos, Coimbra; Tel: 919812119; E-mail: flavioandre.azul@gmail.com

Índice

Resumo.....	2
Palavras-chave	4
Abstract	5
Keywords	7
Lista de abreviaturas.....	8
Introdução.....	9
Materiais e Métodos	13
Resultados	20
Discussão.....	27
Referência bibliográficas.....	36

Resumo

Introdução

O carcinoma da próstata é o segundo carcinoma mais frequente no homem. O diagnóstico é feito com base em análise histopatológica obtida em biopsia dirigida por ecografia transrectal. A baixa taxa de detecção da biopsia sistemática obriga à repetição da técnica aumentando os efeitos secundários deste procedimento invasivo. A Ressonância Magnética Multiparamétrica está indicada no estadiamento do carcinoma da próstata, e tem vindo a mostrar bons resultados na detecção e orientação da biopsia. Contudo, a variabilidade destes resultados têm impedido a sua indicação clara no diagnóstico. Com a criação do score PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) pela ESUR (European Society of Urogenital Radiology) foi dado um passo no sentido da normalização da técnica que, ainda assim, deve ser confirmada e aperfeiçoada.

Objetivo

Avaliar a utilidade dos diversos parâmetros da Ressonância Magnética, isoladamente e em conjunto, na detecção de carcinoma prostático em doentes com suspeita clínica e biopsias negativas.

Materiais e Métodos

No estudo foram incluídos 34 indivíduos com suspeita de carcinoma prostático e biopsias prévias negativas. Foram sujeitos a Ressonância Magnética Multiparamétrica e nova biopsia foi realizada posteriormente. Os doentes com baixa probabilidade de carcinoma e que não realizaram biopsia foram seguidos prospectivamente. Os parâmetros avaliados incluem a ponderação T2, ponderação em difusão, estudo dinâmico após contraste e espectroscopia. Os

exames foram obtidos por um equipamento Magnetom Trio Tim, 3 Tesla, Siemens. Foi usada antena de coluna com 12 canais e “body phased array” com 16 canais. As imagens foram classificadas com base no score PIRADS. Com o objetivo de análise os scores foram dicotomizados: scores 4 e 5 foram considerados como resultado positivo e scores 1, 2 e 3 foram considerados negativos. Foi calculada a sensibilidade, especificidade, acuidade, valor preditivo positivo e negativo. Foi calculada a área sob a curva (AUC) para cada parâmetro, para a combinação de parâmetros excluindo a espectroscopia e para o resultado global da Ressonância Magnética. Para cada grau Gleason encontrado calculou-se a média de scores em cada parâmetro e as médias foram comparadas.

Resultados

Dos 34 doentes sujeitos a estudo foram identificados 8 carcinomas prostáticos após resultado positivo na Ressonância Magnética. Para o resultado global a sensibilidade foi de 88.89%, a especificidade de 80%, o valor preditivo negativo de 95.23%, o valor preditivo positivo de 61.54% e a acuidade de 82.35%.

A AUC global foi de 0.887 ($p=0.001$). A espectroscopia foi o parâmetro que individualmente apresentou uma AUC mais elevada com um valor de 0.880 ($p=0.006$) seguida da ponderação T2 com 0.838 ($p=0.015$), ponderação em difusão com 0.741 ($p=0.083$) e por ultimo o estudo com contraste com 0.713 ($p=0.125$). A combinação da ponderação T2, difusão e estudo com contraste apresentou uma AUC de 0.856 ($p=0.002$).

Na comparação de médias dos scores em cada grau Gleason não se encontrou diferenças estatisticamente significativas.

Conclusão

A Ressonância Magnética Multiparamétrica de 3T com ponderação em T2, difusão, contraste dinâmico e espectroscopia é útil na detecção de carcinoma e na orientação da biopsia prostática. Estes resultados são assim mais um contributo no esclarecimento do potencial papel deste exame imagiológico no diagnóstico do carcinoma prostático.

Palavras-chave

Carcinoma da próstata; Diagnóstico; Ressonância Magnética; Ponderação em Difusão; Estudo Dinâmico após Contraste; Espectroscopia;

Abstract

Introduction

Prostate cancer is the second most frequent cancer in men. Diagnosis is made based on histopathologic analysis, obtained by transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. The low rate of detection found in the systematic biopsy forces the repetition of the procedure, increasing the adverse effects of this invasive technique. Multiparametric Magnetic Resonance is indicated in prostate cancer staging, and has been showing good results in its detection and in guided biopsy. However, variable results have hampered a clear indication in diagnosis. With the creation of PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) score by ESUR (European Society of Urogenital Radiology), it was given a step forward in achieving the technique normalization, nevertheless, it should be confirmed and improved.

Objectives

The aim is to evaluate the utility of the several parameters included in Magnetic Resonance, singly and together, in detection of prostate cancer in patients with both clinical suspicion and negative biopsies.

Methods

In this study there were 34 patients with suspected prostate cancer and negative previous biopsies. They were subjected to Multiparametric Magnetic Resonance and a new biopsy was taken later. The patients with low probability of prostate cancer and whom, because of that, didn't realize biopsy, were followed and analyzed prospectively. The combination of parameters includes T2-weighted images, diffusion-weighted, dynamic contrast-enhanced imaging and spectroscopy. The technique was made with an equipment Magnetom Trio Tim, 3

Tesla, Siemens. It was used spine coil with 12 channels and body phased array with 16 channels. Resulting images were classified based on PIRADS score. For analysis, results were dichotomized: 4 and 5 were considered a positive result, and 1, 2 and 3 were considered as a negative result. It were determined sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value. ROC curve was made and the area under the curve (AUC) was determined for each parameter, for the parameters combination without spectroscopy, and for the global result of Magnetic Resonance.

For each Gleason grade that was found, range scores in each parameter were calculated and the ranges were compared.

Results

Within these 34 patients there have been identified 8 prostate cancers after a positive result in Magnetic Resonance. For the global result, sensitivity was 88.89%, specificity 80%, negative predictive value 95.23%, positive predictive value 61.54% and accuracy of 82.35%.

Global AUC was 0.887 ($p=0.001$). Spectroscopy was the parameter with the highest AUC with 0.880 ($p=0.006$) followed by T2-weighted with 0.838 ($p=0.015$), diffusion-weighted with 0.741 ($p=0.083$) and for last dynamic contrast-enhanced imaging 0.713 ($p=0.125$). The combination of T2-weighted images, diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced imaging revealed an AUC of 0.856 ($p=0.002$). The comparison of the ranges in each Gleason score didn't show any statistically significant difference.

Conclusion

3T Multiparametric Magnetic Resonance with inclusion of T2-weighted images, diffusion-weighted, dynamic contrast-enhanced imaging and spectroscopy is a useful technique in

detection of cancer and guiding prostate biopsy. These results give a strong contribution in clarifying the potential role of this imaging exam in the diagnosis of prostate cancer.

Keywords

Prostate Cancer; Diagnosis; Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Weighted MRI; Dynamic contrast enhanced MRI; RM Spectroscopy;

Lista de abreviaturas

CaP – Carcinoma da próstata

PSA – Antígeno Prostático Específico

TC – Tomografia Computadorizada

RM – Ressonância Magnética

ADC – Coeficiente de Difusão Aparente

IV - Intravenoso

RMmp – Ressonância Magnética multiparamétrica

PIRADS – Prostate Imaging Reporting and Data System

ESUR – European Society of Urogenital Radiology

T - Tesla

ROC – Característica de Operação do Receptor

VP – Verdadeiro Positivo

VN – Verdadeiro Negativo

FP – Falso Positivo

FN – Falso Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

VPN – valor Preditivo Negativo

Introdução

O carcinoma da próstata (CaP) é o segundo carcinoma mais frequente no homem [1].

Cerca de 1 em cada 7 homens caucasianos irá ser diagnosticado com CaP ao longo da vida [2].

Nos últimos 20 anos verificou-se um aumento da incidência que se explica pela maior esperança de vida e pela melhoria do diagnóstico precoce. Associadamente a mortalidade tem decrescido e é considerada a sexta causa de morte por neoplasia [3].

O diagnóstico de CaP faz-se com recurso a toque rectal, determinação sérica do PSA, ecografia transrectal e análise histopatológica de amostras obtidas por biopsia ou cirurgia [4].

A incidência de CaP aumenta com o aumento do PSA sérico total [5]. A maior limitação do PSA total está relacionada com a especificidade, podendo esta ser aumentada com recurso ao ratio PSA livre/total, densidade de PSA e velocidade de PSA [6]. O uso do PSA total e toque rectal em conjunto apresenta uma sensibilidade de até 90% [7].

A ecografia transrectal pode evidenciar o CaP através de um nódulo hipocogénico rodeado por parênquima. Outras patologias prostáticas podem evidenciar-se pela mesma imagem hipocogénica e nem sempre o CaP se apresenta deste modo o que torna a ecografia transrectal pouco específica e pouco sensível para a deteção do CaP. Atualmente o uso clínico desta técnica imagiológica é sobretudo para determinação do volume prostático e orientação para a biopsia prostática [8].

A tomografia computadorizada (TC) é pouco útil na demonstração de patologia intraprostática e no estadiamento local. Contudo, mostra eficácia similar à Ressonância Magnética (RM) na deteção de doença metastática linfática e óssea [9].

A RM é o exame imagiológico que apresenta melhores resultados na deteção do envolvimento intraprostático, extensão extraprostática, invasão das vesículas seminais e das

estruturas adjacentes. O estadiamento loco-regional do CaP deve ser feito com base na RM [4].

Outras utilizações da RM no CaP incluem o direcionamento da biopsia prostática, planeamento da terapêutica e a vigilância pós-tratamento [10].

A RM mais apropriada para o CaP consiste numa combinação de uma avaliação morfológica e funcional. Deve incluir ponderação em T2 e pelo menos duas técnicas “funcionais”: ponderação em difusão, estudo dinâmico após contraste e/ou espectroscopia [11].

Na ponderação em T2 a zona periférica da próstata apresenta sinal hiperintenso contrastando com a zona central e com a zona da capsula que apresentam sinal hipointenso [12].

A zona periférica apresenta 70 % dos CaP [13]. Nesta região o CaP apresenta-se como uma área focal de diminuição da intensidade do sinal que é tanto mais acentuada quanto maior o grau de Gleason. Apresenta contornos irregulares e pode existir efeito de massa na capsula ou invasão extracapsular.

Na zona de transição a presença de baixo sinal e a presença frequente de Hiperplasia Benigna Prostática tornam a identificação do CaP mais difícil. A presença de hipointensidade homogénea em T2, margens indistintas com o aspeto em “erased charcoal sign”, ausência de cápsula, forma lenticular ou invasão do estroma fibromuscular são indicativos de CaP [11, 14, 15].

A ponderação em T2 é a mais informativa sobre a invasão local e estadiamento. É útil para detetar invasão da gordura periprostática, assimetria do feixe neurovascular, alteração do angulo rectoprostatico, invasão das vesículas seminais, invasão ganglionar e óssea [4,16]

A prostatite bacteriana e a hemorragia intraprostática podem apresentar-se com hipointensidade de sinal em T2 e levar a um falso diagnóstico de CaP [17].

A ponderação T1 não é útil para diferenciar tecido prostático mas pode permitir excluir hemorragia intraprostática [18].

Em tecidos com alta densidade celular com membrana celular intacta, como é o caso do CaP, a ponderação em difusão evidencia restrição à difusão que se traduz por elevada intensidade de sinal com altos valores de b e baixa intensidade de sinal no mapa com origem nos coeficientes de difusão aparente (ADC) [11, 14]. A ponderação em difusão permite estimar a diferenciação tumoral, havendo uma relação inversa entre os valores ADC e o grau Gleason [19].

O CaP apresenta características comuns a outros tumores sólidos, com aumento da vascularização por neoangiogenese e aumento da permeabilidade vascular. Através da administração de 0.1 mmol/kg de gadolínio em bolus IV pode-se usar uma sequência de ponderações em T1 para aferir a localização do CaP. Idealmente as imagens devem ser obtidas com um intervalo entre 5-15 segundos e uma duração total de 5-10 minutos. A variação da intensidade do sinal ao longo do tempo pode originar um padrão de curva tipo I, II ou III. A curva tipo III é a mais indicativa de CaP especialmente se acompanhada da presença de uma lesão focal e assimétrica [11, 14, 20]

A espectroscopia fornece informação sobre a concentração relativa dos metabolitos celulares (colina, citrato e creatina). O ratio (colina+creatina)/citrato é calculado e valores elevados (>0.72 na zona periférica e > 0.80 na zona de transição) em dois voxels adjacentes são sugestivos de CaP [11, 15] Além de permitir identificar o CaP a espectroscopia é também útil para prever a diferenciação do carcinoma e o seu grau Gleason [21].

O diagnóstico definitivo faz-se por biopsia ecoguiada por via predominantemente transrectal. O número de amostras depende do tamanho da próstata podendo ser adequado colher 10 ou 12 amostras. Mais amostras devem ser colhidas se forem detetadas alterações no toque rectal ou na ecografia transrectal. A recolha de amostras da zona de transição não está indicada num primeiro procedimento [4] [22].

O objetivo deste trabalho passa por analisar os diversos parâmetros da RM individualmente e em conjunto determinando a sua utilidade em identificar o CaP.

Materiais e Métodos

Características da amostra

Foi desenvolvido um estudo retrospectivo através da análise de doentes com suspeita clínica de carcinoma prostático sugerida por alterações no nível de PSA ou toque rectal. Estes foram sujeitos a biopsia transrectal ecoguiada que teve resultado inconclusivo ou negativo. Por subsistir dúvida diagnóstica foram referenciados para a realização de Ressonância Magnética Multiparamétrica (RMmp) tendo depois sido sujeitos a nova biopsia. Esta é o “gold standard” pelo qual será avaliada a RMmp. Os indivíduos com RMmp negativa e que não realizaram biopsia devido à baixa probabilidade de carcinoma (apenas 4 doentes) foram sujeitos a seguimento através da análise dos dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos existentes até Agosto de 2014, funcionando este seguimento como “gold standard” alternativo neste reduzido número de indivíduos.

Um total de 40 homens realizaram RMmp à próstata para deteção de CaP entre Novembro de 2012 e Novembro de 2013. Por ausência de dados relativos à classificação PI-RADS, resultado da biopsia após RMmp positiva ou seguimento prospectivo após RMmp negativa foram eliminados 6 doentes do estudo, determinando um grupo de estudo final de 34 indivíduos (figura 1).

As características da amostra em estudo são apresentadas na tabela 1.

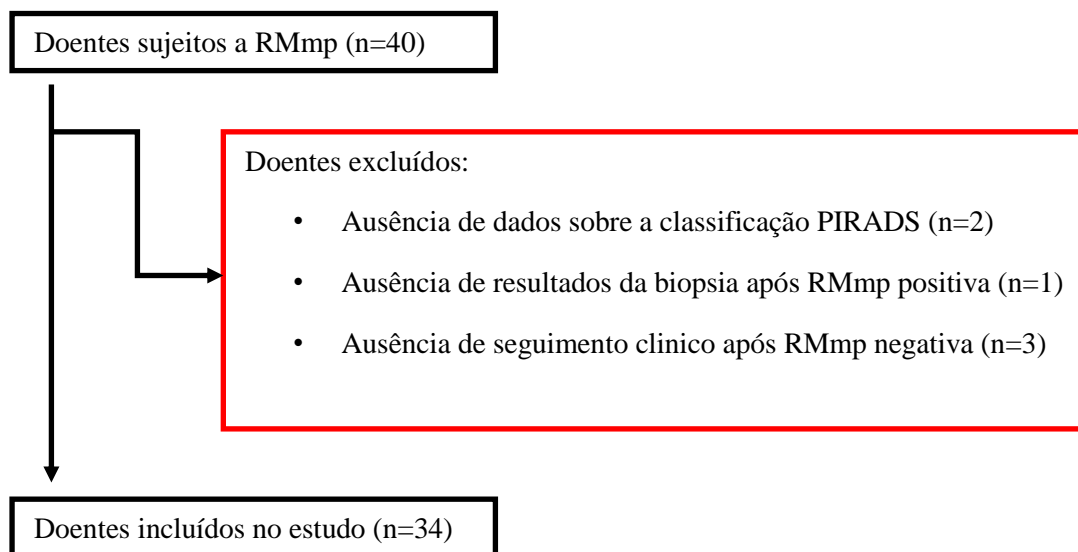


Figura 1. Diagrama ilustrativo da seleção da amostra em estudo; n-numero de doentes; PIRADS-Prostate Imaging Reporting and Data System; RMmp-Ressonância Magnética Multiparamétrica.

Idade (anos) (mediana e intervalo interquartil)	64 (58-67)
PSA (ng/ml) (mediana e intervalo interquartil)	13.5 (9.3-27.6)
Número de biopsias prévias (média e desvio padrão)	2.45 ± 1.088
Número de dias entre RMmp e biopsia (mediana e intervalo interquartil)	39 (25.375-52.625)
Número de CaP encontrados em biopsia após RMmp positiva	8
Gleason	
3+3	1
3+4	5
4+4	2

Tabela 1. Análise descritiva da amostra em estudo. PSA-Antigénio prostático específico; RMmp-Ressonância Magnética multiparamétrica; CaP-Carcinoma da próstata.

Características da RMmp

Os exames de RMmp foram obtidos por um equipamento Magnetom Trio Tim, 3 Tesla, Siemens. Foi usado antena de coluna com 12 canais e body phased array com 16 canais.

Dos 34 doentes em estudo todos eles realizaram ponderação T2, ponderação em difusão e contraste dinâmico. Apenas 24 realizaram espectroscopia.

Para obter a redução dos movimentos peristálticos e os artefactos daí resultantes foi usado 1mg de glucagon intramuscular.

No estudo com contraste foi usado gadobutrol (gadovist®) tendo sido administrado 0.1 ml por kg a uma velocidade de 2.5 ml por segundo.

As características técnicas da RMmp são apresentadas na tabela 2.

	TR (mseg)	TE (mseg)	Espessura (mm)	FOV (mm)	Flip Angle	Aquisições	Tempo de aquisição (seg)	Valor de b	Supressão de gordura
T2w TSE									
Sagital	4400	127	3	160	-	3	260.4	-	Não
Axial	3600	126	3	160	-	3	256.8	-	Não
Coronal	3600	126	3	160	-	3	256.8	-	Não
Difusão axial	3700	75	3	300	-	8	305.4	0, 100, 500, 1000	Sim
Estudo contraste dinâmico	4.97	1.74	3.6	240	12	1	5	-	Não
Espectroscopia	750	145	-	70x84x84	90	6	572.4	-	Sim

Tabela 2. Características técnicas. TR-Tempo de repetição; TE-Tempo de eco; FOV-Campo de Visão

Análise de imagem

As imagens provenientes da ponderação T2, ponderação em difusão, estudo dinâmico e espectroscopia foram analisadas de forma independente por médicos imagiologistas com larga experiência na aquisição de imagem por RM.

Os dados clínicos incluindo PSA, toque rectal e o número de biopsias prévias negativas eram dados conhecidos à data da realização da RM.

Em cada parâmetro foi dado um score de 1 a 5 consoante a imagem obtida e as suas alterações. Os scores obtidos foram somados, sendo o total um número inteiro de 3 a 15 na ausência de dados da espectroscopia, ou de 4 a 20 na presença de dados da espectroscopia. Esta classificação tem como base o score PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) indicado recentemente pela ESUR (European Society of Urogenital Radiology).

O score PIRADS inclui uma análise qualitativa e quantitativa para o resultado da espectroscopia. Neste estudo a análise foi feita recorrendo às duas formas possíveis.

Para o resultado global da RM foi também atribuído um score de 1 a 5 indicando a probabilidade da presença de carcinoma clinicamente significativo (Likert Scale).

Mais detalhes sobre os parâmetros relativos ao PIRADS e Likert scale estão demonstrados na tabela 3.

Análise estatística

Foi calculada a sensibilidade, especificidade, acuidade, valores preditivos positivos e negativos para cada parâmetro e para o resultado global da RMmp.

O teste Mann-Whitney foi usado para comparar os resultados dos vários parâmetros da RMmp na amostra com CaP e sem CaP.

Foram construídas curvas ROC para cada parâmetro da RMmp, para a combinação de parâmetros sem espectroscopia e para o resultado global da RMmp. Foram calculadas as áreas sob a curva. Encontrou-se o melhor valor de cut-off, que maximiza o índice de Youden. Com base nesse valor determinou-se a concordância entre a RMmp e a biopsia através do k de Cohen, uma medida de fiabilidade. A sensibilidade, especificidade, acuidade, valores preditivos positivos e negativos voltaram a ser calculados para a RMmp com base no valor de cut-off.

Com o objetivo de comparar os resultados dos diversos parâmetros consoante o grau de diferenciação tumoral calculou-se a média de resultados de cada parâmetro em cada grau Gleason encontrado e a comparação dos resultados foi efetuada usando também o teste de Mann-Whitney.

Sempre que foram reportados resultados do teste Mann-Whitney e se detetou diferenças estatisticamente significativas há indicação do valor de p e do valor de U.

A análise estatística foi efetuada recorrendo ao software SPSS versão 20 e os resultados foram analisados tendo em conta um nível de significância de 0.05.

PI-RADS

T2 na zona periférica

1. Intensidade de sinal elevada e uniforme.
2. Áreas geográficas, forma oval ou lineares de intensidade de sinal diminuído. Normalmente mal demarcadas.
3. Aparência intermédia entre score 2 e 4.
4. Massa com intensidade de sinal diminuída de forma discreta e homogénea confinada à próstata.
5. Massa com intensidade de sinal diminuída de forma discreta e homogénea com extensão extracapsular, com efeito de massa sobre a capsula ou contacto superior a 1.5 cm com a superfície.

T2 na zona de transição

1. Adenoma heterogéneo com margens bem definidas: “caos organizado”.
2. Áreas de menor intensidade de sinal, homogéneo e com margens bem definidas com origem na zona de transição/hiperplasia benigna prostática.
3. Aparência intermédia entre scores 2 e 4.
4. Áreas de menor intensidade de sinal homogéneo com margens mal definidas: sinal de carvão apagado (“erased charcoal sign”)
5. Semelhante ao 4. Mas com envolvimento do estroma fibromuscular ou do corno anterior da zona de transição. Normalmente lenticular ou com forma de gota.

Difusão

1. Sem redução no ADC comparativamente com o tecido prostático normal. Sem aumento de intensidade de sinal em altos valores de b (>800).
2. Hiperintensidade de sinal difuso com valores de $b > 800$ e com baixo ADC. Sem alterações focais. Podem haver alterações lineares, triangulares ou geográficas.
3. Aparência intermédia entre score 2 e 4.
4. Área focal de reduzido ADC mas isointensidade de sinal com valores de b elevados.
5. Área focal de reduzido ADC com hiperintensidade de sinal com valores de b elevados

Contraste dinâmico

1. Curva tipo 1
 2. Curva tipo 2
 3. Curva tipo 3
- +1 Lesão focal com curva tipo 2-3
- +1 Lesão assimétrica ou lesão em local anormal com curva 2-3

Espectroscopia – avaliação quantitativa

1. (Col+Cr)/Cittrato ≤ 0.44 na zona periférica e ≤ 0.52 na zona de transição
 2. (Col+Cr)/Cittrato 0.44-0.58 na zona periférica e 0.52-0.66 na zona de transição
-

3. (Col+Cr)/Citrato 0.58-0.72 na zona periférica e 0.66-0.94 na zona de transição

4. (Col+Cr)/Citrato 0.72-0.86 na zona periférica e 0.80-0.94 na zona de transição

5. (Col+Cr)/Citrato ≥ 0.86 na zona periférica e ≥ 0.94 na zona de transição

Espectroscopia – avaliação qualitativa

1. Pico de Citrato excede o pico de Colina em 2 vezes mais.

2. Pico de Citrato excede o pico de Colina em entre 1 a 2 vezes mais.

3. Pico de Colina excede o pico de Citrato.

4. Pico de Colina excede o pico de Citrato entre 1 a 2 vezes mais.

5. Pico de Colina excede o pico de Citrato em 2 vezes mais.

Escala Likert-like

1. Doença clinicamente significativa altamente improvável

2. Cancro clinicamente significativo improvável

3. Cancro clinicamente significativo equivoca

4. Cancro clinicamente significativo provável

5. Cancro clinicamente significativo altamente provável

Tabela 3. Escalas de notificação de resultados da Ressonância Magnética Multiparamétrica. ADC- Coeficiente aparente de difusão. Col-Colina. Cr-Creatina.

Resultados

Dos 34 doentes em análise, e tendo em conta o score PI-RADS e a escala Likert (tabela 3), a RMmp obteve um score de 1 (altamente improvável) em 7 doentes, score de 2 (improvável) em 8 doentes, score de 3 (equivoco) em 6 doentes, score de 4 (provável) em 5 doentes e score de 5 (altamente provável) em 8 doentes.

Com o objetivo de análise procedeu-se a uma dicotomização dos resultados. Os scores 4 e 5 foram considerados como positivos e os scores 1, 2 e 3 foram considerados negativos.

Dos doentes com score de 1, 2 ou 3 apenas se identificou 1 caso de CaP na biopsia ulterior.

Dos doentes com score de 4 detetou-se CaP em 1 caso também. Dos doentes com score 5 existiram 7 doentes com CaP na biopsia.

No total detetaram-se 8 CaP na biopsia realizada no seguimento de RMmp positiva.

Nos cálculos em que se usou a soma dos vários parâmetros PIRADS procedeu-se a uma conversão dos valores para uma escala de 1 a 5 por forma a uniformizar os dados que incluem e excluem o score da espectroscopia.

Os valores da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acuidade foram calculados e estão apresentados na tabela 4.

Exemplos de imagens obtidas nos vários parâmetros podem ser encontrados nas figuras 2-5.

	VP	VN	FP	FN	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acuidade
T2	7	19	6	2	87.50 (7/8)	76 (19/25)	30.43 (7/13)	90.48 (19/21)	76.40 (26/34)
Difusão	8	15	10	1	88.89 (8/9)	60 (15/25)	44.44 (8/18)	93.75 (15/16)	67.65 (23/34)
Contraste	6	20	5	3	66.67 (6/9)	80 (20/25)	54.54 (6/11)	86.96(20/23)	76.47 (26/34)
Espectroscopia	3	18	0	3	50.00 (3/6)	100 (18/18)	100 (3/3)	85.71(18/21)	87.50 (21/24)
RMmp	8	20	5	1	99.89 (8/9)	80 (20/25)	61.54 (8/13)	95.23 (20/21)	82.35 (28/34)
RMmp (cut-off 3.625)	8	23	2	1	88.89 (8/9)	92 (23/25)	80.00 (8/10)	95.83 (23/24)	91.18 (31/34)

Tabela 4. Análise comparativa dos resultados dos vários parâmetros da RM e da combinação desses mesmos parâmetros (RMmp). VP=verdadeiros positivos. VN=verdadeiros negativos. FP=falsos positivos. FN=falsos negativos. VPP=valor preditivo positivo. VPN= valor preditivo negativo.

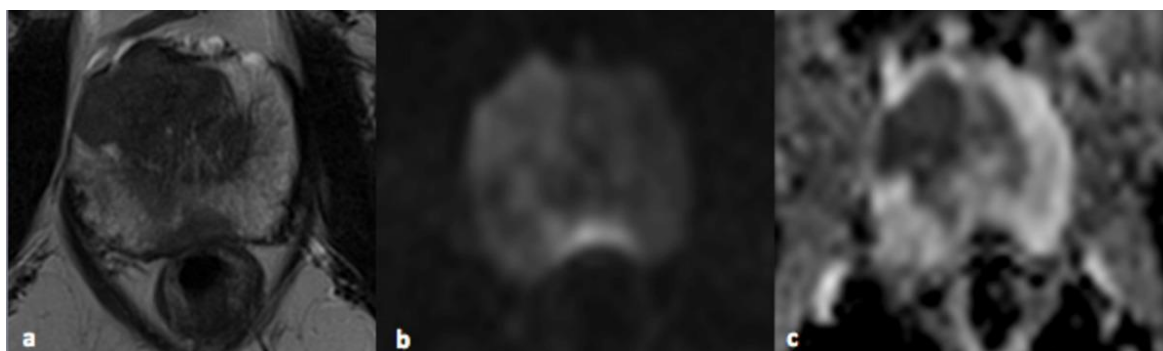


Figura 2. Imagens obtidas por ponderação T2 axial (a), difusão com valor de b de 1000 s/mm² (b) e mapa ADC (c). Identifica-se na zona de transição uma área bem definida, homogênea, de baixa intensidade de sinal na ponderação de T2, área focal de reduzido ADC e hiperintensidade na difusão com alto valor de b. A biopsia posterior identificou um carcinoma da próstata, gleason 8 (4+4), na posição correspondente.

Referência: Clinica Universitária de Radiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

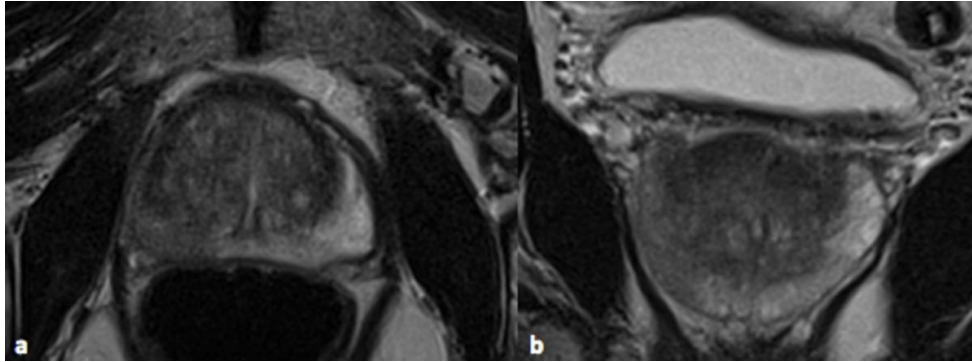


Figura 3. Imagens obtidas por ponderação T2 axial (a) e coronal (b). Identifica-se uma área de hipointensidade na zona periférica do lado direito, sem efeito de massa. A biopsia posterior caracterizou esta lesão como sendo prostatite.

Referência: Clínica Universitária de Radiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

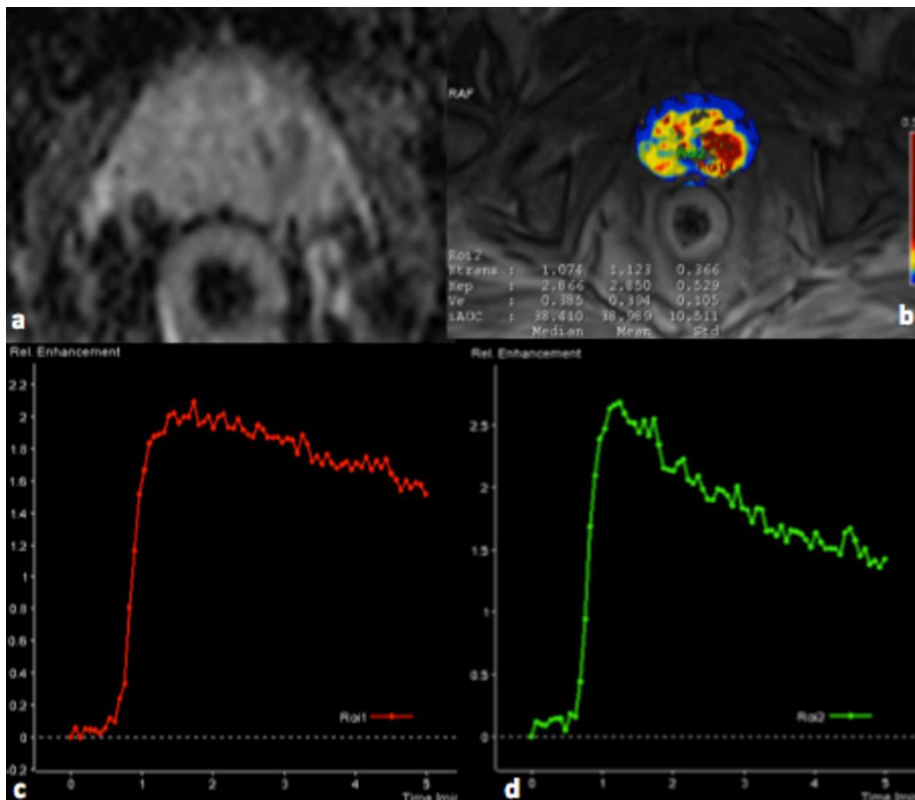


Figura 4. Imagens obtidas na ponderação em difusão, mapa ADC (a) e estudo dinâmico, mapa com base nos valores de K_{trans} . (b). As curvas cinéticas da concentração de gadolínio ao longo do tempo nas regiões suspeitas (c e d) mostram um efeito de washout (curva tipo III). As zonas suspeitas apresentam igualmente uma redução de ADC e um elevado K_{trans} que pode ser notado pela cor vermelha. Biopsia posterior identificou um carcinoma prostático de Gleason 7 (3+4).

Referência: Clínica Universitária de Radiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

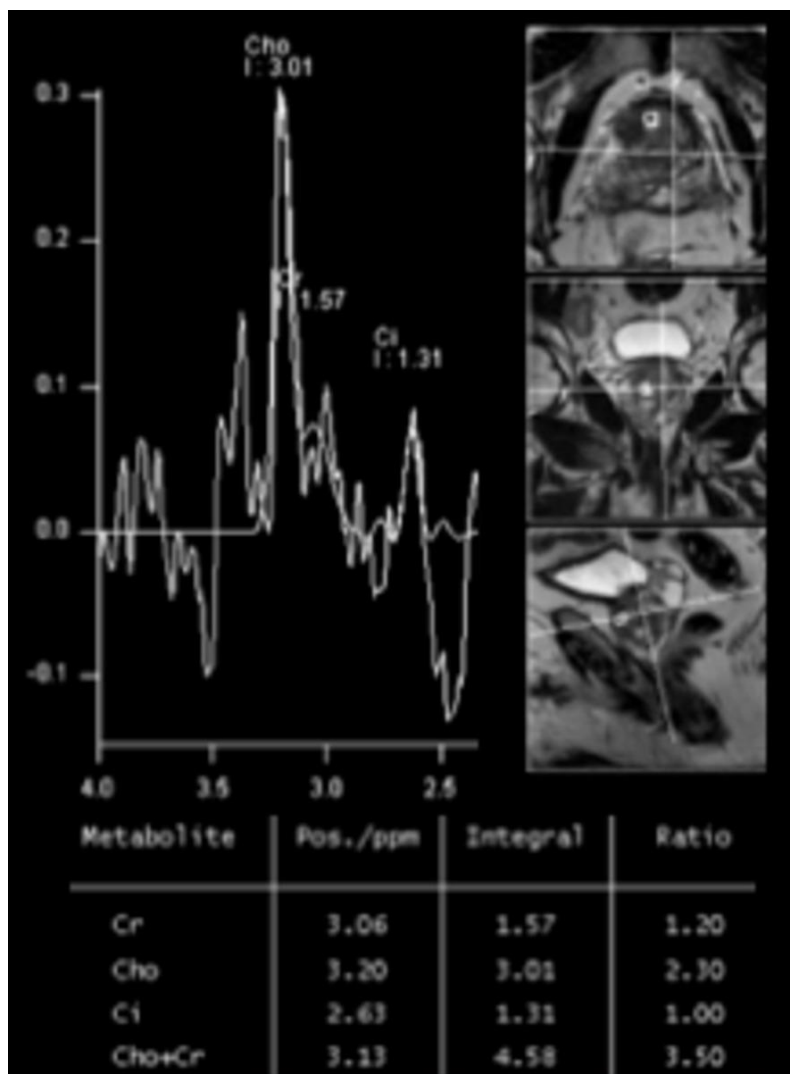


Figura 5. Imagem obtida na espectroscopia. O voxel selecionado apresenta um pico de colina (Cho) de 3.2 ppm, creatina (Cr) de 3.09 ppm e citrato (Ci) de 2.6 ppm. Pode-se verificar ainda um ratio (Cho+Cr) /Ci de 3.5. Estes valores são sugestivos de carcinoma prostático.

Referência: Clínica Universitária de Radiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

Observando os resultados dos vários parâmetros da RMmp no grupo de doentes com CaP comparativamente aos resultados no grupo de doentes sem CaP podemos verificar que o score da combinação de parâmetros apresenta diferenças estatisticamente significativas (U=28.5, $p < 0.001$) assim como cada um dos seus parâmetros em isolado: ponderação T2 (U=36.5,

p=0.002); difusão (U=50 p=0.014); no estudo dinâmico (U=47, p=0.009); espectroscopia (U=13, p=0.002).

No sentido de comparar os diversos parâmetros entre si foram feitas as curvas ROC com cálculo da área sob a curva (AUC). Os dados estão apresentados na figura 6 e 7. Os valores das AUC e respectivos valores p estão apresentados na tabela 5.

O valor da AUC avalia a capacidade diagnóstica de um teste e permite assim avaliar de forma relativa os diversos parâmetros da RMmp. Neste estudo a combinação de parâmetros revelou o valor mais elevado (0.887). A espectroscopia foi o melhor parâmetro isolado (0.880), seguido da ponderação T2 (0.838), difusão (0.741) e contraste (0.713).

Nas curvas ROC com $p < 0.05$ (ponderação T2, Espectroscopia, RMmp sem Espectroscopia e RMmp) podemos concluir que os seus valores AUC são significativamente diferentes de 0.5 (exclui-se a hipótese nula). Nas curvas ROC com $p > 0.05$ (ponderação em Difusão e Contraste) não podemos concluir que haja capacidade diagnóstica significativa.

Com base na determinação dos diversos índices de youden para cada parâmetro apurou-se o valor de cut-off para o qual o teste apresentava o valor mais elevado. Estes dados podem ser consultados na tabela 5.

Tendo em conta o valor de cut-off de 3.625 para a RMmp calculou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acuidade que estão apresentados na tabela 4. A concordância (indicada pelo k de Cohen) entre a RMmp com o cut-off de 3.625 e a biopsia (gold standard) é substancial (k=0.781, $p < 0.001$).

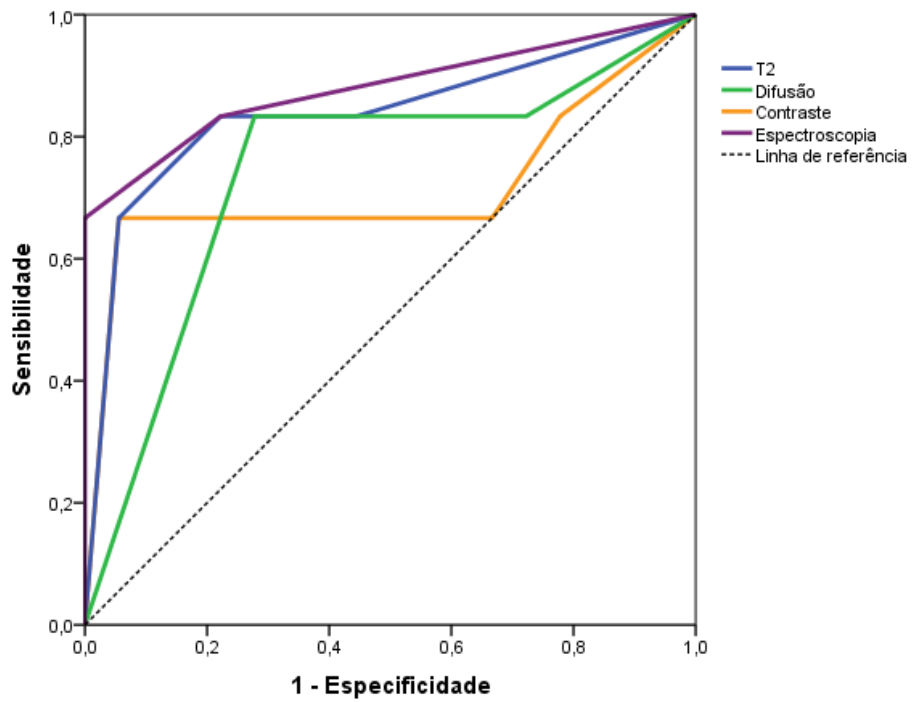


Figura 6. Curvas ROC de cada parâmetro da RMmp: Ponderação T2, Difusão, Contraste e Espectroscopia.

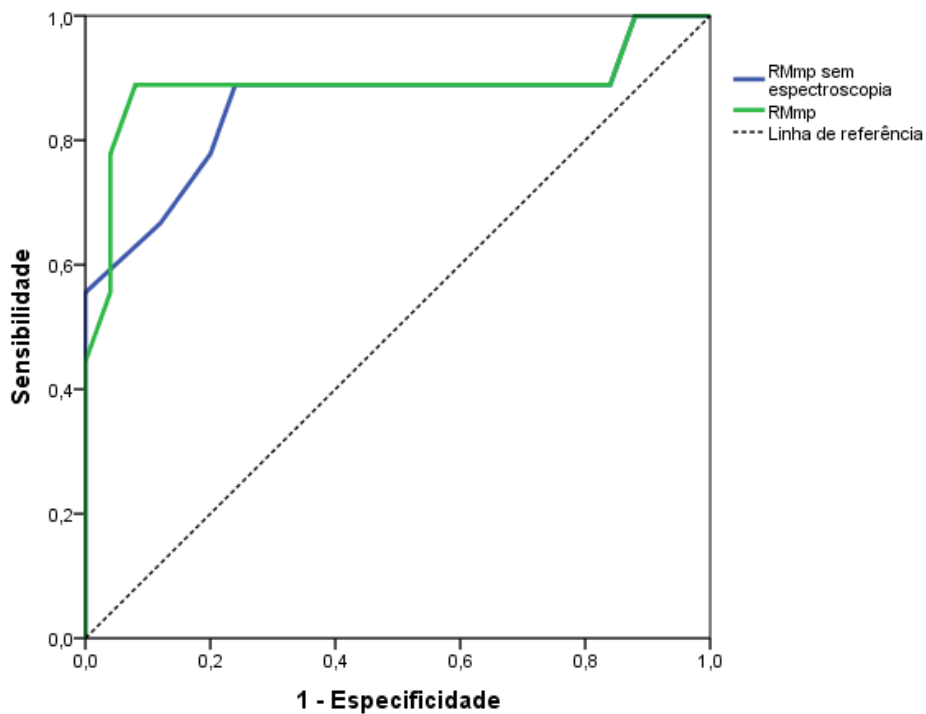


Figura 7. Curva ROC da combinação de parâmetros excluindo a espectroscopia, e curva ROC do global da RMmp.

	AUC	p	Cut-off	Índice de Youden
T2	0.838	0.015	3.5	0.611
Difusão	0.741	0.083	4.5	0.556
Contraste	0.713	0.125	4.5	0.611
Espectroscopia	0.880	0.006	2.5	0.667
RMmp sem espectroscopia	0.856	0.002	3.5	0.649
RMmp	0.887	0.001	3.625	0.809

Tabela 5. Valores das áreas debaixo da curva (AUC) e níveis de significância (p) para cada parâmetro da RM e para a combinação de parâmetros (RMmp).

Após os cálculos dos diversos índices de youden apresenta-se o valor mais alto e o valor de cut-off correspondente.

Fazendo uma análise dos casos positivos na biopsia calcularam-se as médias dos scores em cada parâmetro da RM para cada grau de diferenciação tumoral Gleason. Estes dados podem ser consultados na tabela 6.

Apesar de se notar um claro aumento no scores dos parâmetros da RM à medida que aumenta o grau de Gleason não se detetou diferença significativa através do teste Mann-Whitney para qualquer parâmetro.

	T2	Difusão	Contraste	Espectroscopia	RMmp
Gleason 3+3	4	5	3	NA	4
Gleason 3+4	4.4	5	4.2	3.7	4.8
Gleason 4+4	5	5	5	4	5

Tabela 6. Para cada grau de Gleason está apresentado o valor médio dos scores obtidos em cada parâmetro da RM. Para o valor de Gleason 3+3 não há dados da espectroscopia. NA=Não Aplicável

Discussão

O diagnóstico definitivo do CaP faz-se com recurso a imagem histológica e, essencialmente, recorrendo a biópsia prostática transrectal ecograficamente guiada. Este procedimento tem uma baixa taxa de deteção de CaP exigindo uma repetição do procedimento quando a dúvida clínica se mantém [23].

Apresenta efeitos adversos a nível físico e psicológico com frequência variável nos diferentes estudos. Infecção, hematospermia, hematúria, rectorragia e retenção urinária são os sintomas mais frequentes e com grande impacto na morbilidade [24]. Há necessidade de hospitalização em cerca de 2.5% do doentes podendo ocorrer urosépsis (1.2% das biópsias) com importante ameaça de vida [25].

Tendo em conta este cenário no diagnóstico de CaP torna-se importante encontrar uma solução para o problema clínico que advém das biópsias repetidas e dos seus riscos. A RM é um método que permite avaliar a anatomia, angiogénese, densidade celular e composição bioquímica da próstata. É um método não invasivo que surge assim com potencial para a deteção do CaP.

Grandes variações nos protocolos de aquisição de imagem e variações de interpretação levam a uma ausência de consenso e fazem da RM uma técnica imagiológica que tem uma indicação indefinida no que respeita à deteção do CaP, tendo, contudo, um papel determinante no seu estadiamento [4].

Neste estudo usou-se um equipamento de 3 T com antena de coluna de 12 canais e body phase array de 16 canais. Porém dúvidas persistem sobre o equipamento de RM mais apropriado. O uso de antena endorrectal apresenta um sinal/ruído superior, mas torna-se mais dispendioso e apresenta uma menor aceitabilidade por parte do doente em relação à antena pélvica. As vantagens da antena endorrectal são encontradas sobretudo com o uso de RM de

1.5 T [26]. Com 3T há um aumento da relação sinal/ruído em relação a 1.5 T e o uso de antena endorrectal pode ser dispensado apesar de comparativamente os resultados serem ainda controversos. Há estudos que indicam igual eficácia dos dois tipos de antenas em RM de 3T [27] e outros indicam uma eficácia superior do uso da antena endorrectal em 1.5 T em relação à RM de 3 T sem antena endorrectal [28].

No sentido de padronizar a técnica e de a otimizar foi desenvolvido pela ESUR um sistema de classificação de lesões prostáticas designado por PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) [11]. A escala Likert-like com scores de 1 a 5 é também normalmente usada e, comparativamente ao score PI-RADS apresenta eficácia semelhante na deteção de CaP na zona periférica e uma superior capacidade de deteção na zona de transição [29, 30].

A variação de interpretação da imagem entre observadores é uma fonte importante de variabilidade dos resultados e o aumento da formação dos médicos imagiologistas que fazem a leitura está associada a um aumento da reprodutibilidade da RMmp e da sua eficácia diagnóstica [31].

A RM multiparamétrica inclui a ponderação T2, ponderação em difusão, contraste dinâmico e espectroscopia. Os resultados de cada um dos parâmetros variam consideravelmente entre os diversos estudos.

A ponderação T2 está indicada para a deteção, localização e estadiamento. Deve ser obtida no plano sagital, axial e coronal. O uso de um agente antiperistáltico diminui os artefactos relacionados com os movimentos intestinais, tendo sido usado 1mg de glucagon intramuscular neste estudo. O uso de uma antena endorrectal não é um requerimento obrigatório e a antena pélvica exige um mínimo de 16 canais [11].

No presente estudo para a ponderação T2 obteve-se uma sensibilidade de 77.78 % e especificidade de 76 %. Foi determinado um baixo VPP de 30.43 % e um elevado VPN de 90.48 %. A AUC foi de 0.838 (p=0.015).

Na bibliografia as sensibilidades e especificidades reportadas para a ponderação T2 variam entre 22-85% e 50-99% respetivamente com uma áreas debaixo da curva estimada de 0.78 no que se refere à deteção. O estadiamento tem uma diferença de resultados ainda maior com sensibilidade de 14.4-100% e especificidade de 67-100% [32].

Podemos assim constatar que os valores para a sensibilidade e especificidade neste estudo são elevados e são semelhantes aos valores mais elevados previamente reportados. A AUC de 0.838 é relativamente mais elevada que aquela que era estimada. O facto de a sensibilidade ser superior à especificidade, ainda que ligeiramente, é algo que vai de encontro com o previsto, sendo os parâmetros funcionais aqueles que atribuem um aumento da especificidade à RMmp [11].

A ponderação em difusão coloca em evidência o CaP através de áreas com diminuição da difusão. É uma técnica rápida e simples que apesar de apresentar uma menor resolução espacial se torna útil como técnica suplementar. Aumenta a deteção e estadiamento e é útil na determinação da agressividade tumoral e vigilância pós-tratamento [19, 33].

A sensibilidade da técnica pode ser ajustada tendo em conta diferentes gradientes sensibilizadores de difusão (valores de b). O valor de b depende da amplitude, da duração de aplicação e do tempo de intervalo entre os gradientes. Apesar de não estar estabelecido um valor de b ótimo para a deteção do CaP, está indicado que o protocolo de deteção deva ser obtido com imagens axiais em sequência eco-planar com pelo menos três valores de b: 0, 100 e 800-1000 s/mm². No cálculo dos mapas ADC o valor b mais alto deve ser de 1000 s/mm² [11].

Neste estudo usaram-se 4 valores de b: 0, 100, 500 e 1000 s/mm².

Os resultados na deteção de CaP da ponderação em difusão variam consideravelmente tendo em conta especificidades da técnica e da amostra em estudo. Estão indicados valores que variam entre 57-91.3% para a sensibilidade e 57-100% para a especificidade [32].

Neste estudo os valores para a sensibilidade e especificidade são de 88.89 e 60% respectivamente. Apesar da alta sensibilidade demonstrada, a especificidade foi apenas moderada e, comparativamente aos outros parâmetros, teve o valor mais baixo. Foi também a técnica que apresentou o maior número de falsos positivos. Estes resultados foram motivados pela presença de lesões que cursam igualmente com diminuição da difusão, mais especificamente a hiperplasia benigna da próstata.

Na bibliografia a ponderação em difusão é indicada como sendo uma das técnicas mais eficazes. Numa metanálise recente demonstrou melhores resultados que a ponderação em T2 e que o estudo dinâmico do contraste tendo apresentado um AUC de 0.85 [34].

Neste estudo a difusão apresentou uma AUC de 0.741 ($p=0.083$), inferior à AUC reportada, e inferior também ao valor da AUC da ponderação em T2. Por apresentar um valor de $p>0.05$ não podemos concluir que haja capacidade diagnóstica estatisticamente significativa se usado como parâmetro isolado.

O estudo dinâmico após contraste permite avaliar a vascularização da próstata. Consiste numa série de imagens ponderadas em T1 antes e após bolus IV do contraste. Requer alta resolução temporal ($<10s$) à custa de baixa resolução espacial. A avaliação dos resultados pode ser feita por análise qualitativa, quantitativa ou semi-quantitativa [11].

Na abordagem quantitativa o estudo dinâmico permite aferir a constante de transferência entre o volume vascular e espaço extravascular extracelular (k^{trans}), a taxa constante entre o espaço extravascular extracelular e o volume vascular (k_{ep}) e o volume do espaço extravascular extracelular por unidade de volume de tecido (V_e). No CaP todos estes valores estão aumentados.

A abordagem semiquantitativa faz uso de vários valores relacionados com a curva intensidade-tempo como o tempo necessário para atingir o pico de intensidade, aumento

relativo da intensidade, taxa de wash-in e taxa de washout. O CaP caracteriza-se por aumento de intensidade mais pronunciada e precoce.

A abordagem qualitativa faz-se avaliando a forma da curva intensidade-tempo tendo em conta três formas de curvas padrão: estável (tipo I, “steady”), planalto (tipo II, “plateau”) e washout (tipo III). A curva tipo III é a mais típica de CaP mas pode ocorrer CaP com presença de outras curvas [15]. Apesar de dúvidas sobre qual o melhor protocolo e o melhor método de análise, a abordagem qualitativa é aquela que foi aconselhada recentemente pela ESUR [11].

Neste estudo os parâmetros quantitativos foram determinados mas não foram alvo de avaliação, tendo esta sido feita com base nos resultados qualitativos. O contraste dinâmico demonstrou uma sensibilidade e especificidade que estão dentro dos valores expectáveis e foram de 66.67 e 80% respetivamente. Demonstrou uma AUC de 0.713 ($p=0.125$). Na bibliografia têm sido reportadas valores de sensibilidade e especificidade de 52-96% e 65-95% respetivamente, com uma AUC estimada de 0.91 [32].

Tal como era esperado revelou-se uma técnica mais específica que a ponderação em T2. Foi, contudo, a técnica que apresentou a AUC mais baixa. Tal como a ponderação em difusão o nível de significância ($p=0.125$) não permite concluir que se trata de um parâmetro estatisticamente eficaz em identificar doença quando usado isoladamente.

A espectroscopia permite avaliar a presença de diferenças ao nível da constituição do tecido prostático e detetar aquelas que indiciem CaP. Esta técnica requer o uso de antena endorrectal a 1.5 T e aumenta consideravelmente o tempo de exame. O seu uso depende da sua disponibilidade e da experiência local [11]. Neste estudo o uso de RM de 3T permitiu a possibilidade de não usar a referida antena.

Os resultados desta técnica podem ser abordados de forma qualitativa ou quantitativa. A abordagem qualitativa é baseada na análise visual dos picos de colina/creatina e citrato. Na abordagem quantitativa estas alterações são quantificadas e o ratio é calculado.

A espectroscopia tem igualmente resultados bastante variáveis com sensibilidade de 29-89%, especificidade de 62-95% e AUC de 0.82 [32]. Apesar dos resultados controversos foi demonstrado numa metanálise recente a superior eficácia desta técnica em relação às demais, com valores observados de 92% no que respeita à sensibilidade [35].

Neste estudo a sensibilidade e especificidade obtidas foram de 50 e 100%. Apesar do alto valor de especificidade, a sensibilidade foi baixa e foi o valor mais baixo registado comparativamente aos restantes parâmetros. A AUC foi de 0.880 ($p=0.001$) e foi a mais alta registada.

A AUC da combinação de T2, difusão, contraste dinâmico foi de 0.856 ($p=0.002$) tendo sido inferior ao AUC global (que inclui espectroscopia) que foi de 0.887 ($p=0.001$) demonstrando assim o papel positivo da combinação da espectroscopia aos restantes parâmetros.

Estes valores de sensibilidade e especificidade associados a um cut off mais baixo (2.5) que o valor considerado como positivo para a técnica (4) permite deduzir que poderíamos aumentar significativamente a sensibilidade, ainda que com perda de especificidade, se baixássemos o limiar em que consideramos o resultado positivo.

A disparidade de resultados pode dever-se ao facto de a espectroscopia poder ser abordada de forma qualitativa e quantitativa e por exigir mais recursos técnicos e temporais que os restantes parâmetros o que faz com que seja menos frequentemente realizada.

No entanto fica demonstrado a vantagem da sua utilização e o seu papel promissor como elemento constante nos protocolos de RMmp.

A combinação dos parâmetros da RM permite aumentar a eficácia na deteção de CaP na maioria dos estudos científicos. O valor da AUC tende a aumentar à medida que se adicionam parâmetros funcionais à ponderação T2 [36]. Ainda assim existem estudos científicos divergentes que exigem uma análise cuidada sobre os resultados da combinação de parâmetros. Estes estudos indicam que o benefício apenas se verifica para a combinação de

dois parâmetros funcionais, não havendo alterações com adição de um terceiro [37] e que a combinação T2 com difusão pode até ter um resultado global pior que cada parâmetro isoladamente [34].

Neste estudo o global da RMmp apresentou uma AUC de 0.887 ($p=0.001$), tendo sido superior ao valor correspondente para a ponderação T2, difusão, contraste dinâmico e para a combinação deste três parâmetros.

Um dado predominante à maioria dos artigos científicos nesta área é a identificação de um elevado valor preditivo negativo em contraste com um moderado valor preditivo positivo [38, 39, 40].

Os resultados no nosso estudo encontram-se em concordância com esses dados. O VPP foi bastante mais baixo que o VPN na ponderação T2 (30.43% para 90.48%), na ponderação em difusão (44.44% para 93.75%) e no contraste dinâmico (54.54% para 86.96%). Uma exceção nesta tendência foi a espectroscopia (100% para 85.75%).

A análise global da RMmp apresentou sensibilidade de 88.89%, especificidade de 80%, VPN de 95.23%, VPP de 61.54% e uma acuidade de 82.35%.

O facto de a biopsia não ter uma taxa de deteção de 100% pode ter induzido uma sobrestimação do número de falsos positivos (ao não identificar o CaP nos doentes com RM positiva) e de verdadeiros negativos (ao não identificar o CaP nos doentes com RM negativa). Consequentemente uma sobrestimação do VPN e subestimação do VPP pode ter contribuído para acentuar esta diferença neste estudo.

Não obstante, destes resultados pode-se depreender que a RM por si só não tem capacidade ao nível da deteção para substituir a análise histopatológica no diagnóstico de CaP. Um elevado valor preditivo positivo é necessário para evitar ao mínimo a iatrogenia em tecido prostático normal.

Assim, atualmente o valor potencial da RMmp passa sobretudo por identificar zonas de risco e direcionar a biopsia, permitindo a realização de menos biopsias, mais doentes corretamente identificados e menos casos de CaP por identificar [41].

No que respeita à determinação da agressividade do tumor sabe-se que a biopsia guiada ecograficamente tende a aferir erradamente o grau Gleason numa percentagem de casos considerável [42, 43]. Em relação à RMmp, tal como já foi referido, está determinada uma correlação entre os seus resultados e a histologia.

Em relação ao grau de Gleason foi demonstrado haver uma relação com os resultados dos mapas ADC [19], com o rácio tumor-musculo na ponderação T2 [44], com o rácio creatina+colina-citrato na espectroscopia [21] e com o gradiente washout [45] e valores de K^{trans} no estudo com contraste [46].

Esta correlação permite dirigir a biopsia à zona mais propícia a identificar o grau Gleason mais elevado propiciando assim um diagnóstico mais fidedigno com repercussões importantes ao nível da atitude clínica.

Apesar de se notar diferenças de resultados entre os vários graus de Gleason, não foram notadas diferenças estatisticamente significativas em nenhuma das técnicas.

Neste estudo, várias limitações podem ser encontradas. Em primeiro lugar, o tamanho reduzido da amostra e, particularmente, do número de carcinomas detetados pode ter sido insuficiente para a precisão dos resultados dos vários parâmetros. Este fato é ainda mais evidente no caso da espectroscopia uma vez que não foi realizada a todos os doentes da amostra. Em segundo lugar, a amostra em estudo pode não representar o total de doentes com suspeita clínica de carcinoma, uma vez que só aqueles com biopsia negativa foram estudados, podendo, assim, ter havido um viés de seleção.

Em terceiro lugar, o uso de um “gold standard” alternativo, o seguimento clínico, pode ter levado a determinações incorretas uma vez que casos negativos podem não ter sido

encontrados devido à insuficiente duração do seguimento. Em quarto lugar, o “gold standard” da maioria dos doentes, a biopsia prostática, não apresenta características diagnósticas que permita estabelecer com certeza a ausência de doença ou a correta identificação histopatológica dos casos positivos. Para tal contribui ainda mais o fato de a biopsia ter sido realizada por vários médicos urologistas e as amostras analisadas por vários médicos patologistas. Em quinto lugar, não foi realizado neste estudo uma avaliação da variabilidade interobservador, tendo cada resultado da RM sido avaliado por um único médico imagiologista.

Concluindo, no presente estudo os elevados valores de sensibilidade e VPN encontrados para o global da RMmp tornam este método extremamente eficaz na exclusão de CaP. À semelhança de estudos semelhantes, a RMmp surge como um potencial interveniente no diagnóstico de CaP, mais concretamente na orientação da biopsia. O conjunto combinado dos vários parâmetros da RM mostrou-se superior a cada parâmetro isoladamente. A espectroscopia demonstrou bons resultados de especificidade e VPP. A sua avaliação custo-efetividade deve ainda ser determinada.

Referências Bibliográficas

1. Pinheiro PS, Tyczyński JE, Bray F, Amado J, Matos E, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in Portugal. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(17):2507-20.
2. Siegel R1, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb;64(1):9-29.
3. Plata Bello A, Concepcion Masip T. Prostate cancer epidemiology. *Arch Esp Urol*. 2014 Jun;67(5):373-382.
4. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):124-37.
5. Kash DP, Lal M, Hashmi AH, Mubarak M. Utility of digital rectal examination, serum prostate specific antigen, and transrectal ultrasound in the detection of prostate cancer: a developing country perspective. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(7):3087-91.
6. Shahrokh F. Shariat, Peter T. Scardino, Hans Lilja. Screening for Prostate Cancer: An Update *Can J Urol*. Dec 2008; 15(6): 4363–4374.
7. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*. 2003 Mar-Apr;16(2):95-101.
8. Smeenge M, de la Rosette JJ, Wijkstra H. Current status of transrectal ultrasound techniques in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. Jul 2012;22(4):297-302
9. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387-95

10. Murphy G, Haider M, Ghai S, Sreeharsha B. The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Dec;201(6):1229-38
11. 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 Apr;22(4):746-57
12. Hricak H, Dooks GC, McNeal JE, Mark AS, Marotti M, Avallone A, et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Jan;148(1):51-8.
13. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* Dec 1988;12(12):897-906
14. Joyce G. R. Bomers , Jelle O. Barentsz. Standardization of Multiparametric Prostate MR Imaging Using PI-RADS *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 431680.
15. Neto JA, Parente DB. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2013 May;21(2):409-26.
16. Pinto F, Totaro A, Palermo G, Calarco A, Sacco E, D'Addessi A, et al. Imaging in prostate cancer staging: present role and future perspectives. *Urol Int.* 2012;88(2):125-36
17. Ikonen S, Kivisaari L, Tervahartiala P, Vehmas T, Taari K, Rannikko S. Prostatic MR imaging. Accuracy in differentiating cancer from other prostatic disorders. *Acta Radiol.* 2001 Jul;42(4):348-54
18. Barrett T, Vargas HA, Akin O, Goldman DA, Hricak H. Value of the hemorrhage exclusion sign on T1-weighted prostate MR images for the detection of prostate cancer. *Radiology.* 2012 Jun;263(3):751-7
19. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology.* 2011 May;259(2):453-61.

20. Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Jun;198(6):1277-88
21. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology.* 2005 Mar;234(3):804-14
22. Villers A, Mouton D, Rébillard X, Chautard D, Ruffion A, Staerman F, et al. Biopsy technique and biopsy schemes for a first series of prostatic biopsies. *Prog Urol.* 2004 Apr;14(2):144-53.
23. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol.* 2001 Nov;166(5):1679-83.
24. Andrea Minervini, Gianni Vittori, Giampaolo Siena, Marco Carini. Morbidity and psychological impact of prostate biopsy: the future calls for a change. *Asian J Androl.* 2014 May-Jun; 16(3): 415–417.
25. Pinkhasov GI, Lin YK, Palmerola R, Smith P, Mahon F, Kaag MG, et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int.* 2012 Aug;110(3):369-74
26. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology.* 1994 Dec;193(3):703-9.
27. Kim BS, Kim TH, Kwon TG, Yoo ES. Comparison of pelvic phased-array versus endorectal coil magnetic resonance imaging at 3 Tesla for local staging of prostate cancer. *Yonsei Med J.* 2012 May;53(3):550-6.

28. Beyersdorff D, Taymoorian K, Knösel T, Schnorr D, Felix R, Hamm B, et al. MRI of prostate cancer at 1.5 and 3.0 T: comparison of image quality in tumor detection and staging. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Nov;185(5):1214-20.
29. Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, Hindman N, Deng FM, Babb JS, et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert. *Radiology.* 2013 Nov;269(2):482-92.
30. Vaché T, Bratan F, Mège-Lechevallier F, Roche S, Rabilloud M, Rouvière O. Characterization of Prostate Lesions as Benign or Malignant at Multiparametric MR Imaging: Comparison of Three Scoring Systems in Patients Treated with Radical Prostatectomy. *Radiology.* 2014 Jun 15:131584.
31. Garcia-Reyes K, Passoni NM, Palmeri ML, Kauffman CR, Choudhury KR, Polascik TJ, et al. Detection of prostate cancer with multiparametric MRI (mpMRI): effect of dedicated reader education on accuracy and confidence of index and anterior cancer diagnosis. *Abdom Imaging.* 2014 Jul 18
32. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol.* Jun 2009;192(6):1471-80
33. Chan Kyo Kim, Byung Kwan Park, Bohyun Kim. Diffusion-Weighted MRI at 3 T for the Evaluation of Prostate Cancer. *American Journal of Roentgenology* 2010 194:6, 1461-1469
34. Cher Heng Tan, Wei Wei, Valen Johnson, Vikas Kundra. Diffusion-Weighted MRI in the Detection of Prostate Cancer: Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Oct;199(4):822-9.
35. Mowatt G, Scotland G, Boachie C, Cruickshank M, Ford JA, Fraser C, et al.. The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced

magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013 May;17(20):vii-xix, 1-281. doi: 10.3310/hta17200.

36. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Jan;25(1):146-52.

37. Riches SF, Payne GS, Morgan VA, Sandhu S, Fisher C, Germuska M, et al. MRI in the detection of prostate cancer: combined apparent diffusion coefficient, metabolite ratio, and vascular parameters. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Dec;193(6):1583-91.

38. de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Feb;202(2):343-51.

39. Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA, et al. Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: a validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. *Radiology.* 2013 Sep;268(3):761-9.

40. Rosenkrantz AB, Deng FM, Kim S, Lim RP, Hindman N, Mussi TC, et al. Prostate cancer: multiparametric MRI for index lesion localization--a multiple-reader study. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Oct;199(4):830-7.

41. Willis SR, Ahmed HU, Moore CM, Donaldson I, Emberton M, Miners AH, et al. Multiparametric MRI followed by targeted prostate biopsy for men with suspected prostate cancer: a clinical decision analysis. *BMJ Open.* 2014 Jun 15;4(6):e004895.

42. Divrik RT, Eroglu A, Sahin A, Zorlu F, Ozen H. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol Oncol.* 2007 Sep-Oct;25(5):376-82.

43. Patrão R, Nunes P, Bastos C, Roseiro A, Mota A, Xavier da Cunha MF. Subgradação do carcinoma da próstata localizado: limitações da biópsia prostática. *Acta Urol.* 2010; 27(3):33-8
44. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology.* 2008 Jan;246(1):168-76.
45. Chen YJ, Chu WC, Pu YS, Chueh SC, Shun CT, Tseng WY. Washout gradient in dynamic contrast-enhanced MRI is associated with tumor aggressiveness of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2012 Oct;36(4):912-9.
46. Peng Y, Jiang Y, Yang C, Brown JB, Antic T, Sethi I, et al. Quantitative analysis of multiparametric prostate MR images: differentiation between prostate cancer and normal tissue and correlation with Gleason score--a computer-aided diagnosis development study. *Radiology.* 2013 Jun;267(3):787-96