



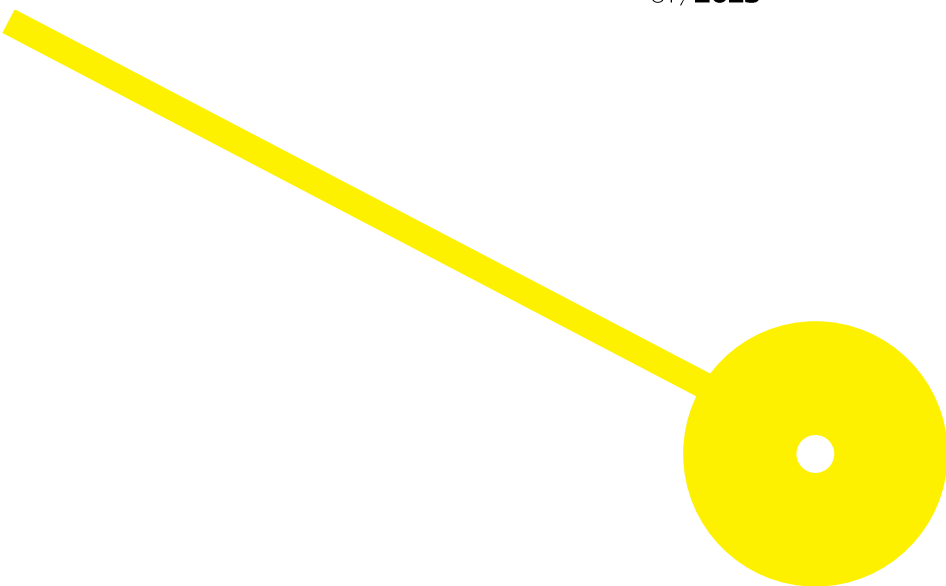
MESTRADO

Técnicas Laboratoriais em Biopatologia - Histopatologia

# Deteção de Cancro da Próstata por Inteligência Artificial em Histopatologia: Uma Revisão Bibliográfica

Bia Alexandra Gonçalves de Pinho

07/2023





**ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE**

**Deteção de Cancro da Próstata por Inteligência Artificial em Histopatologia: Uma Revisão  
Bibliográfica**

**Autor**

Bia Alexandra Gonçalves de Pinho

**Orientadores**

Doutora Fernanda Malhão, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Professora Doutora Regina Silva, Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Mestre João Vale, Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto

**Relatório de Estágio apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Técnicas Laboratoriais em Biopatologia – Área de Especialização em Histopatologia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.**

## Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho se concretizasse.

À Professora Doutora Regina Silva, obrigada pela ajuda e pela organização do mestrado. À minha orientadora, Doutora Fernanda Malhão, que apesar de ter chegado de forma inesperada a este trabalho demonstrou ser uma mais-valia, pela atenção ao detalhe e por todas as sugestões dadas. Ao meu orientador, Mestre João Vale, pelo incansável apoio, orientação e disponibilidade, por mesmo no meio do caos guiar-me e manter o trabalho nos eixos.

Esta caminhada não seria a mesma sem a minha família, à qual agradeço do fundo do coração. Aos meus pais e à minha irmã, por serem o meu porto de abrigo, por serem a minha força e me encorajarem a seguir os meus sonhos. O vosso amor é incondicional.

À amiga de todas as horas, Cátia Alexandre, obrigada pelos risos, pela paciência, pelos conselhos e pelos *reels* partilhados que mantiveram a nossa sanidade durante estes meses. Sem dúvida estes 6 anos não teriam sido os mesmos sem ti!

Como Snoop Dogg dizia numa das suas canções “Por fim, mas não menos importante quero agradecer-me. Quero agradecer-me por acreditar em mim. Quero agradecer-me por ter feito todo este trabalho duro. Quero agradecer-me por não ter dias de folga. Quero agradecer-me por nunca desistir. Quero agradecer-me por ser sempre generosa e tentar dar mais do que recebo. Quero agradecer-me por tentar fazer mais o certo do que o errado. Quero agradecer-me apenas por ser eu em todos os momentos.”.

## Resumo

O cancro da próstata (CP) é o segundo tipo de cancro mais incidente nos homens. A implementação da patologia digital e a aplicação de algoritmos de inteligência artificial (IA) em CP estão em grande desenvolvimento.

Esta revisão bibliográfica teve como objetivos expor as potencialidades e comparar algoritmos de IA para diagnóstico de CP, para facilitar a sua seleção e aplicação em laboratórios de Anatomia Patológica e, paralelamente, explorar algoritmos com aplicações em investigação.

Foram selecionados seis *softwares* de IA para diagnóstico, com características distintas, como os tipos de deteção, tipo de amostra, percentagens de sensibilidade e especificidade e aprovação por entidades de conformidade. Concluiu-se que todos os *softwares* têm alta sensibilidade e especificidade, detetam o grau e realizam a quantificação tumoral, a grande maioria deteta o *score* de Gleason, porém, apenas o Paige Prostate Suite e o Galen™ Prostate avaliam a invasão perineural. No entanto, o DeepDx® Prostate é o único que permite avaliar cortes histológicos de prostatectomias radicais. Em investigação, verificaram-se maiores variabilidades de sensibilidade e especificidade, contudo, a sua referenciação é essencial uma vez que podem ter uma contribuição importante no desenvolvimento de novos algoritmos que podem ser aplicados na clínica.

**Palavras-chave:** cancro da próstata; diagnóstico; estadiamento; patologia digital; inteligência artificial; algoritmos

## **Abstract**

Prostatic cancer is the second most incident cancer in men. The implementation of digital pathology and the application of artificial intelligence algorithms in prostatic cancer are evolving.

This bibliographic review aimed to present the potentials and compare the most relevant criteria of diagnostic artificial intelligence algorithms for prostatic cancer diagnosis, to facilitate their selection and application by Pathological Anatomy laboratories, and explore algorithms with investigation purposes.

Six softwares of diagnostic artificial intelligence were selected, with distinct features, like types of detection, type of specimen, sensibility and specificity percentages, and approval by conformity entities. It was concluded that all softwares have high sensibility and specificity, detect grade and do tumoral quantification, most of them detect the score of Gleason, however, only Paige Prostate Suite and Galen™ Prostate evaluate perineural invasion. Still, DeepDx® Prostate is the only one that allows analyzing histological sections of radical prostatectomies. In investigation, variability in sensibility and specificity are higher, nevertheless their referral is important because they may contribute to developing new algorithms applied to clinical diagnosis.

**Keywords:** prostatic cancer; diagnosis; staging; digital pathology; artificial intelligence; algorithms

## Índice

<b>1.</b>	Introdução.....	1
<b>1.1.</b>	Cancro da Próstata.....	1
<b>1.2.</b>	Diagnóstico do Cancro da Próstata.....	2
<b>1.2.1.</b>	Diagnóstico histopatológico.....	3
1.2.1.1.	Estadiamento Tumor-gânglios-metástases.....	5
1.2.1.2.	Grau de Gleason.....	6
1.2.1.3.	Invasão perineural.....	7
<b>1.3.</b>	Patologia Digital e obtenção da imagem digital completa da lâmina.....	8
<b>1.3.1.</b>	Vantagens da Patologia Digital.....	9
<b>1.4.</b>	Construção de um <i>software</i> de análise de imagem.....	10
<b>2.</b>	Objetivos.....	13
<b>3.</b>	Materiais e Métodos.....	14
<b>4.</b>	Revisão do estado da arte.....	15
<b>4.1.</b>	<i>Softwares</i> de análise de imagem para diagnóstico de Cancro da Próstata.....	15
<b>4.1.1.</b>	Paige Prostate Suite.....	15
<b>4.1.2.</b>	Aiforia® Clinical AI Model for Prostate Cancer; Gleason Grade Groups.....	16
<b>4.1.3.</b>	HALO Prostate AI®.....	17
<b>4.1.4.</b>	Galen™ Prostate.....	17
<b>4.1.5.</b>	INIFY Prostate®.....	18
<b>4.1.6.</b>	DeepDX® Prostate.....	18
<b>4.2.</b>	<i>Softwares</i> de análise de imagem para investigação de Cancro da Próstata.....	20
<b>4.2.1.</b>	QAi Prostate.....	20
<b>4.2.2.</b>	Prostate Cancer Biomarker Analysis.....	20
<b>4.2.3.</b>	Gleason grading.....	20
<b>4.2.4.</b>	Outros <i>softwares</i> de análise de imagem não comercializados.....	21
<b>5.</b>	Discussão e conclusões finais.....	22
<b>6.</b>	Referências Bibliográficas.....	26

## Lista de Abreviaturas

AJCC – *American Joint Commission on Cancer*

ANN – Rede Neural Artificial (do inglês *Artificial Neural Network*)

AP – Anatomia Patológica

CE – Conformidade Europeia (do francês *Conformité Européenne*)

CNN – Rede Neural Convolucional (do inglês *Convolutional Neural Network*)

CP – Cancro da Próstata

cTNM – Tumor-Gânglios-Metástases Clínico (do inglês *ClinicTumor-Node-Metastasis*)

DL – *Deep Learning*

FDA – *US Food and Drug Administration*

HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata

HE – Hematoxilina-Eosina

IA – Inteligência Artificial

IHQ – Imunohistoquímica

IVD – Diagnóstico *in vitro* (do inglês *In Vitro Diagnostic*)

LIS – Sistema de Informação Laboratorial (do inglês *Whole Slide Image*)

ML – *Machine Learning*

PD – Patologia Digital

PNI – Invasão Perineural (do inglês *Perineural Invasion*)

PSA – Antígeno Prostático Específico (do inglês *Prostate Specific Antigen*)

pTNM – Tumor-Gânglios-Metástases Patológico (do inglês *PathologicTumor-Node-Metastasis*)

ROI – Regiões de Interesse (do inglês *Regions of Interest*)

RTU – Ressecção Transuretral

TaT – Tempo de Resposta (do inglês *Turnaround Time*)

TNM – Tumor-Gânglios-Metástases (do inglês *Tumor-Node-Metastasis*)

UKCA – *United Kingdom Conformity Assessment*

WSI – Imagem Digital Completa (do inglês *Whole Slide Image*)

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Estadiamento pTNM do CP de acordo com a 8ª edição do Manual de Estadiamento de Cancro da AJCC. Adaptado do protocolo para exame de amostras de prostatectomias radicais de pacientes com carcinoma da próstata da CAP. ....	6
<b>Tabela 2</b> – Apresentação dos diferentes graus, <i>scores</i> , padrões glandulares e grau de diferenciação dos tumores da próstata, segundo o sistema de Gleason. Adaptado do artigo “Artificial Intelligence for Clinical Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer” de Rabaan A. et al.....	7
<b>Tabela 3</b> – Fatores a ter em conta na implementação da PD, para obtenção de WSI com qualidade. ....	10
<b>Tabela 4</b> – Comparação de softwares de análise de imagem digital para diagnóstico clínico de CP.....	19

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> – Esquema ilustrativo do método de biópsias prostáticas por sextantes. A próstata é dividida em lobo direito e esquerdo e são colhidos 3 fragmentos filiformes de cada lobo [zonas da base (1 e 4), média (2 e 5) e do ápex (3 e 6)], bem como fragmentos de um nódulo identificado (5). Legenda: A – bexiga, B – próstata, C- uretra, * – nódulo identificado. Adaptado do site do Instituto da Próstata. ....	3
<b>Figura 2</b> – Esquema de disseção da peça de prostatectomia radical. Após separação das vesículas seminais e dos ductos deferentes, é colhido um fragmento da inserção das vesículas seminais na próstata (retângulo a tracejado azul) e um dos topos distais dos ductos (círculos a tracejado vermelhos). Após secção da base e do ápex, estes são seccionados de forma seriada perpendicularmente à superfície de corte. A restante glândula é seccionada de forma seriada, do ápex para a base, perpendicularmente à uretra, e de seguida em quadrantes resultando em níveis (1 a 8) com quatro fragmentos (anterior direito e esquerdo e posterior direito e esquerdo). Adaptado do <i>site</i> do The Royal College of Pathologists of Australasia. ....	4
<b>Figura 3</b> – Processo de seleção dos artigos. Adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. ....	14

## 1. Introdução

### 1.1. Cancro da Próstata

A próstata é um órgão glandular do sistema reprodutor masculino, localizado na cavidade pélvica, cuja função é produzir o fluido prostático que irá compor o líquido seminal (1). Esta tem a forma de uma pirâmide invertida com superfícies anterior, posterior e laterais, um ápex ântero-inferior e uma base superior (1-3). O seu ápex está relacionado inferiormente com o bulbo e a base superiormente com a bexiga. Posteriormente, encontra-se em relação com as vesículas seminais e o reto e, anteriormente, com a sínfise púbica (2,3). A próstata é atravessada transversalmente pela uretra, sendo esta porção designada como uretra prostática, que se insere centralmente na base e sai anteriormente no ápex (1). Patologias infecciosas, inflamatórias, hiperplásicas e neoplásicas podem afetar este órgão, no entanto, o cancro é o que representa maior relevância clínica (4).

Ao nível global, o cancro da próstata (CP) é a terceira neoplasia com maior taxa de incidência e a oitava com maior mortalidade, sendo responsável por 375 304 mortes por ano. Na população masculina, apresenta-se como o segundo tipo de cancro mais incidente, diagnosticando-se aproximadamente 1 414 259 novos casos desta doença mundialmente em 2020. A taxa de sobrevivência aos 5 anos é superior na Europa (n=1873814, 37,8%) (5). Ao longo dos anos, tem-se observado o aumento da incidência e da sobrevivência aos 5 anos e a diminuição da taxa de mortalidade. Isto deve-se na sua maioria ao aumento da esperança média de vida e à utilização mais generalizada do rastreio para deteção do CP, o que permite o diagnóstico da neoplasia em estadios mais precoces (2,4,6). A sobrevivência é afetada principalmente pelo estadio, grau de Gleason após biópsia e o nível sérico de Antígeno Prostático Específico (PSA, do inglês *Prostate Specific Antigen*) (2). Na realidade, existem mais homens a morrer com CP do que por causa deste (4).

O CP encontra-se associado a fatores de risco como idade superior a 40 anos, raça (com maior incidência em afrodescendentes), história familiar de CP ou cancro da mama (mutações nos genes BRCA2), hábitos tabágicos, obesidade, prostatite e utilização de inibidores de alfa-redutase no tratamento de hiperplasia benigna da próstata (HBP) (6,7). Os androgénios, para além de atuarem na diferenciação e crescimento prostáticos, também atuam no desenvolvimento de CP, podendo-se afirmar que todos os homens com androgénios circulantes vão desenvolver CP microscópico, se viverem tempo suficiente (3).

Ao nível histológico, a próstata pode ser dividida em zona fibromuscular e zona glandular, que por sua vez se divide em região periférica, região de transição e região central, sendo que 70% a 80% das neoplasias prostáticas estão associadas à região periférica. Por esta razão, o CP raramente causa obstrução uretral em estadios iniciais, apenas num estadio mais avançado da doença é que o paciente apresenta sintomas urinários, como dificuldade de micção e polaquiúria. Com a progressão da doença, as

células neoplásicas podem infiltrar as vesículas seminais e zona periuretral, e invadir os tecidos moles adjacentes, a parede da bexiga e o reto. Pode também metastizar para os ossos, principalmente para o esqueleto axial, e causar lesões osteoblásticas visíveis radiologicamente e causadoras de dor ou fraturas (2,4,6,7).

O crescimento tumoral pode evoluir de duas formas diferentes. A grande maioria apresenta-se confinado à próstata, pelo que não necessita de haver tratamento imediato e pode ser monitorizado regularmente, classificando-se como cancro indolente sem significado clínico. Pelo contrário, o cancro clinicamente significativo progride rapidamente e metastiza, associando-se a uma maior taxa de mortalidade e requerendo um tratamento rápido, como prostatectomia radical e/ou tratamento quimio-radiológico (1,4,8).

## **1.2. Diagnóstico do Cancro da Próstata**

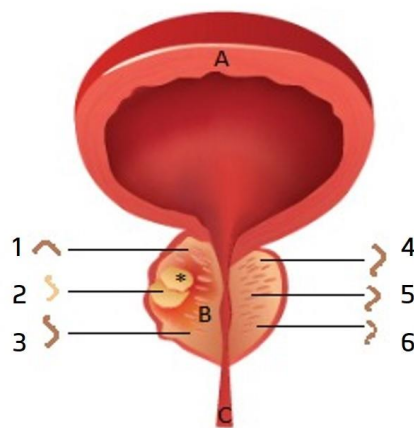
Devido à inespecificidade ou ausência de sintomas, a medicina apoia-se em diferentes estratégias para deteção precoce do CP. O clínico recorre a dois métodos clássicos de deteção complementares: a análise do nível sérico de PSA e o toque retal (1,2,9). O primeiro corresponde a uma análise bioquímica que permite quantificar no sangue o nível desta glicoproteína, produzida pela próstata (2,4,9,10). Normalmente, todos os homens apresentam um nível baixo de PSA, no entanto, um valor elevado anormal pode indicar a existência de CP. Todavia, e apesar da probabilidade de ter cancro aumentar em relação ao aumento do nível de PSA, este valor pode resultar também de HBP, de infeções do trato urinário, de estimulação prostática, do consumo de determinados medicamentos e do avançar da idade, pelo que por si só não é suficiente para o diagnóstico (1,2,9,10). Desta forma, o clínico é recomendado a realizar outros exames como o toque retal. O toque retal combinado com os níveis de PSA apresenta maior relevância clínica, uma vez que com este exame físico é possibilitada uma deteção de anormalidades palpáveis na glândula prostática (1,4,9,10). No entanto, este método é limitado e facilmente falível, não sendo possível diferenciar uma massa maligna de cálculos prostáticos e granulomas (2). Desta forma, é utilizada a imagiologia, como exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada, que têm um contributo fundamental para a identificação/deteção tumoral mais precisa e fidedigna (2,10).

Apesar destes métodos de deteção precoce alertarem para casos suspeitos, atualmente, o único método que garante um diagnóstico de CP é o exame anatomopatológico de biópsias prostáticas, no qual se avaliam microscopicamente diferentes características histológicas (1,7,8,11,12).

### 1.2.1. Diagnóstico histopatológico

O processo histopatológico inicia-se com a obtenção de uma amostra de tecido do paciente. No caso da próstata, as amostras mais comuns para a sua avaliação histopatológica são as biópsias, ressecções transuretrais (RTU) e peças de prostatectomia radical (3).

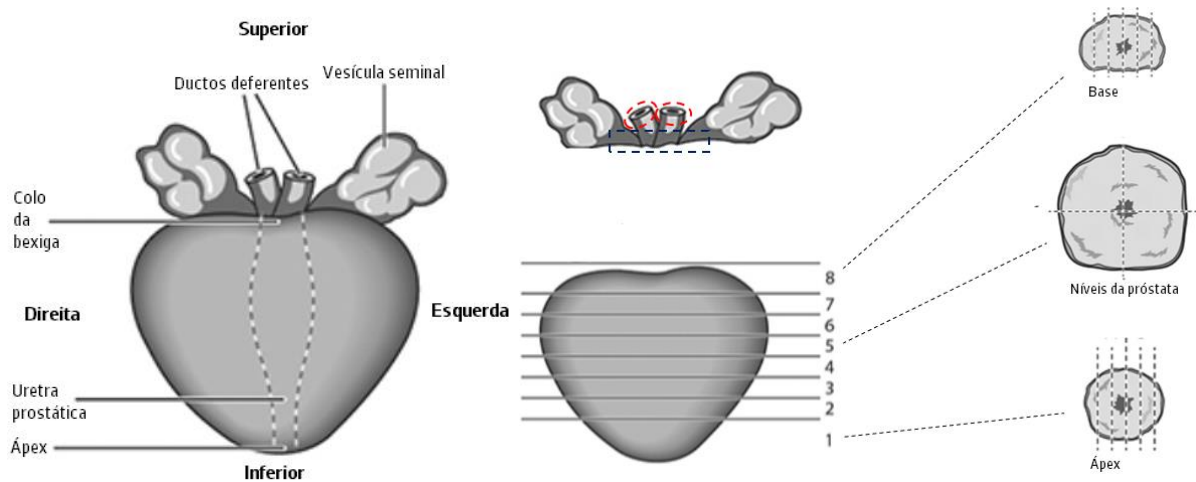
Ao serem detetadas nodularidades suspeitas através do toque retal ou áreas hipoeecogénicas nas ecografias, as biópsias colhidas destas zonas permitem determinar o diagnóstico e o potencial de agressividade do CP. As biópsias usualmente são fragmentos filiformes obtidos por via transretal, mas o esquema de colheita e o número de fragmentos podem variar (2,13). O método por sextantes consiste na colheita de três fragmentos filiformes de cada lobo lateral (zona da base, zona média e zona do ápex), obtendo-se no total seis fragmentos (Figura1). Pelo método extenso são obtidos mais fragmentos filiformes, aumentando a taxa de deteção de CP. As RTUs são realizadas para reduzir a obstrução uretral causada pela HBP (2). A quantidade de fragmentos ressecados varia, mas quanto maior for a amostragem processada, maior é a probabilidade de detetar CP (2,3,13). As prostatectomias radicais são realizadas para tratamento de CP confinado ao órgão, preservando a função urinária e sexual (2). Neste procedimento, a próstata é removida na sua totalidade em conjunto com as vesículas seminais e o segmento distal dos ductos deferentes (13).



**Figura 1** – Esquema ilustrativo do método de biópsias prostáticas por sextantes. A próstata é dividida em lobo direito e esquerdo e são colhidos 3 fragmentos filiformes de cada lobo [zonas da base (1 e 4), média (2 e 5) e do ápex (3 e 6)], bem como fragmentos de um nódulo identificado (2). Legenda: A – bexiga, B – próstata, C- uretra, \* – nódulo identificado. Adaptado do *site* do Instituto da Próstata (10).

De seguida, as amostras são fixadas em formol a 10% neutro tamponado por forma a evitar a degradação enzimática tecidual e prevenir processos de decomposição microbiana (14,15). Quando

rececionadas no laboratório de Anatomia Patológica (AP), na sala de macroscopia, as amostras são tratadas consoante a sua natureza (16). As biópsias são pintadas, para facilitar a sua visualização nas etapas seguintes, e são incluídas na totalidade (13). As RTUs são pesadas e se o produto tiver peso conjunto inferior a 12 g, deve-se fazer inclusão total, no entanto, se for superior a 12 g, deve-se incluir os 12 g e depois incluir uma cassete por cada 5 g de amostra restante (2,13). As prostatectomias, após orientação, devem ser pesadas e medidas, as margens cirúrgicas devem ser pintadas, com pelo menos duas cores para diferenciar o lobo esquerdo do lobo direito, e deve-se prosseguir com a sua disseção como descrito na Figura 2. A glândula em si é incluída na totalidade, das vesículas seminais é incluído um fragmento da sua inserção na próstata e dos ductos deferentes é incluído um fragmento do seu topo cirúrgico (2).



**Figura 2** - Esquema de disseção da peça de prostatectomia radical. Após separação das vesículas seminais e dos ductos deferentes, é colhido um fragmento da inserção das vesículas seminais na próstata (retângulo a tracejado azul) e um dos topos distais dos ductos (círculos a tracejado vermelhos). Após secção da base e do ápex, estes são seccionados de forma seriada perpendicularmente à superfície de corte. A restante glândula é seccionada de forma seriada, do ápex para a base, perpendicularmente à uretra, e de seguida em quadrantes resultando em níveis (1 a 8) com quatro fragmentos (anterior direito e esquerdo e posterior direito e esquerdo). Adaptado do *site* do The Royal College of Pathologists of Australasia (<https://www.rcpa.edu.au/Manuals/Macroscopic-Cut-Up-Manual/Genitourinary/Prostate>).

Depois, o tecido é estabilizado física e quimicamente durante o processamento histológico, onde a água molecular livre é removida do tecido e substituída por parafina que impregna o tecido. Na inclusão, o tecido é orientado num molde com parafina com o objetivo de obter um bloco com dureza homogênea e plasticidade adequada à obtenção de cortes finos sem distorção das estruturas morfológicas (15,17). Após aderir o corte à lâmina, esta segue para a coloração, a Hematoxilina-Eosina (HE), e montagem, tornando possível a visualização e análise do tecido ao microscópio ótico pelo patologista (1,15,18).

Se ainda houver dúvida quanto ao diagnóstico, o patologista pode requisitar técnicas complementares, como a imunohistoquímica (IHQ), para confirmação, subclassificação tumoral e determinação do prognóstico. Esta técnica permite visualizar os antígenos de interesse presentes no tecido através da sua reação com um anticorpo complementar, sendo esta ligação visualizada através da utilização de um cromogénio (15).

O diagnóstico histológico baseia-se no reconhecimento visual e quantificação de padrões morfológicos tendo em conta o contexto do processo patológico pelo patologista. É, portanto, uma análise subjetiva, limitada às diferenças de percepção visual e de opinião entre observadores independentes. Para além disso, o recurso a procedimentos minimamente invasivos, como as biópsias, para obtenção de tecido a estudar resulta num maior número de amostras de pequeno tamanho associadas a uma baixa representatividade do órgão, o que dificulta mais esta atividade (19,20).

No relatório anatomopatológico é reportado o diagnóstico e outros parâmetros, como o estadió, que permitirão ao clínico diferenciar entre cancro clinicamente indolente e cancro clinicamente significativo e, conseqüentemente, determinar qual ação terapêutica deve ser seguida: monitorização regular ou tratamento definitivo (8,11). Apenas uma minoria das neoplasias, em estadió inicial e de baixo grau, é descoberta incidentalmente durante o exame anatomopatológico de tecido prostático removido por HBP através de RTU (3,4). Se a lesão metastizar para além da glândula, o clínico pode pedir testes adicionais que lhe permitam compreender a sua extensão e definir com maior certeza o estadió da doença, como ressonância magnética, tomografia axial computadorizada ou cintigrafia óssea (1,9).

Após ser dado o diagnóstico, as lâminas de vidro produzidas são arquivadas por um período mínimo de 10 anos em boas condições por razões variadas como auditorias, ensino, investigação e prova médico-legal (21).

### **1.2.1.1. Estadiamento Tumor-gânglios-metástases**

O estadiamento tumor-gânglios-metástases (TNM, do inglês *Tumor-Node-Metastasis*) desenvolvido pela *Union for International Cancer Control* em conjunto com a *American Joint Commission on Cancer* (AJCC), é internacionalmente reconhecido como referência no estadiamento de cancro sendo utilizado na oncologia não só para tomada de decisão terapêutica e estimativa do prognóstico de cada paciente através da extensão da doença, como também para avaliação da resposta ao tratamento, investigação, desenvolvimento e implementação atividades de controlo e de prevenção de cancro. Cada aspeto caracterizado pelo estadiamento TNM corresponde a uma categoria: a categoria T aborda a localização do tumor primário e o seu tamanho, a categoria N reporta o envolvimento ganglionar regional e a categoria M descreve a presença ou ausência de metástases à distância. Para cada neoplasia, a combinação das categorias resultará num grau que varia entre I e IV, sendo que um maior grau representa uma maior invasão da lesão (22-24).

Por convenção distingue-se a classificação clínica (cTNM) da classificação patológica (pTNM). A primeira refere-se à classificação dada pelo clínico numa primeira avaliação ou quando a classificação patológica não é possível. Para obter a classificação patológica, é necessário avaliar uma resseção do tumor primário ou biópsia. Segundo a 8ª edição do Manual de Estadiamento de Cancro da AJCC, o estadiamento pTNM do CP (Tabela 1) é reportado pelo patologista, mas o clínico é que determina o

estadiamento final baseando-se em toda a informação relevante, incluindo o relatório anatomopatológico (24).

Tabela 1 – Estadiamento pTNM do CP de acordo com a 8ª edição do Manual de Estadiamento de Cancro da AJCC. Adaptado do protocolo para exame de amostras de prostatectomias radicais de pacientes com carcinoma da próstata da CAP (24).

Nomenclatura		Descrição
T*	T2	Confinado à próstata
	T3a	Extensão extraprostática ou invasão microscópica do colo da bexiga
	T3b	Invasão da(s) vesícula(s) seminal(is)
	T3	Subcategoria não determinada
	T4	Tumor encontra-se fixado ou invade estruturas adjacentes como o esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores e/ou parede pélvica
N	NX	Não determinado: gânglios linfáticos não submetidos ou encontrados ou não pode ser determinado baseado na informação patológica disponível
	N0	Gânglios linfáticos regionais negativos
	N1	Metástases nos gânglios linfáticos regionais
M+	MX	Não aplicável: não pode ser determinada através da amostra submetida
	M1a	Gânglios linfáticos não regionais
	M1b	Ossos(s)
	M1c	Outro(s) órgão(s) com ou sem lesão óssea
	M1	Subcategoria de metástases à distância não determinada

Legenda: CP – cancro da próstata; pTNM – *pathologic Tumor–Node–Metastasis*; AJCC – *American Joint Commission on Cancer*; CAP – *College of American Pathologists*; \* – Não existe categoria pT1; † – Quando mais do que um local apresenta metastização, é utilizada a categoria mais avançada (M1c é a mais avançada).

### 1.2.1.2. Grau de Gleason

O grau de Gleason é um dos sistemas utilizado na classificação tumoral e planeamento terapêutico de todas as amostras prostáticas com adenocarcinoma, excetuando amostras com efeitos de radioterapia ou ablação hormonal (7,24). Este baseia-se nos padrões de arquitetura glandular do tecido neoplásico, que demonstram a agressividade da lesão, sendo que um *score* baixo indica uma neoplasia de progressão lenta. Ao ser determinado pelo patologista, é uma avaliação subjetiva sujeita a variabilidade intra e interpatologista que pode levar a classificações erróneas e a um tratamento desadequado, que consequentemente impactam a morbidade, mortalidade e custos (1,7,25,26).

Segundo este sistema, o CP pode ser dividido em cinco graus. O grau 1 representa tumores bem diferenciados, consistindo em pequenos nódulos com glândulas bem definidas e com infiltração limitada. Contrariamente, o grau 5 representa tumores sem diferenciação glandular, compostos por múltiplas

camadas de células malignas que infiltram vastamente (1,4). A maioria das lesões neoplásicas apresentam mais do que um padrão glandular. O *score* de Gleason corresponde à soma dos dois padrões que constituem maioritariamente a lesão presente na amostra, definindo-se um grau primário para o padrão dominante e um grau secundário ao segundo mais frequente (1,4,24). Se um tumor apresentar apenas um padrão, este é duplicado para alcançar um *score* de Gleason (4,24). No relatório final, para além do *score* de Gleason, devem ser reportados entre parêntesis os graus de acordo com a predominância, sendo que *score* de Gleason 2 (1+1) é atribuído a tumores bem diferenciados e *score* de Gleason 10 (5+5) corresponde a tumores não diferenciados (Tabela 2) (4).

Tabela 2 - Apresentação dos diferentes graus, *scores*, padrões glandulares e grau de diferenciação dos tumores da próstata, segundo o sistema de Gleason. Adaptado do artigo "Artificial Intelligence for Clinical Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer" de Rabaan A. et al (7).

Grau	Score de Gleason	Tipo	Padrão glandular	Diferenciação
1	≤ 6	Benigno	Glândulas pequenas com bordos bem definidos e consistentes	Bem diferenciado
2	7(3+4)	Benigno	Glândulas distantes e com bordo tumoral mal definido	Moderadamente diferenciado
3	7(4+3)	Maligno	Massas únicas, isoladas, esféricas, irregulares ou grandes e com padrão cribriforme ou papilar	Mal diferenciado
4	8(4+4) ou 8(3+5) ou 8(5+3)	Maligno	Glândulas fundidas com predominância de células pálidas e sem arquitetura	Anaplásico
5	9(4+5) ou 9(5+4) ou 10(5+5)	Maligno	Cordões de tumor, placas sólidas e sem formação glandular	

### 1.2.1.3. Invasão perineural

A invasão perineural (PNI, do inglês *Perineural invasion*) corresponde à infiltração das células tumorais ao redor ou ao longo dos nervos, uma forma de disseminação tumoral (27-29). Esta relação é uma relação simbiótica mutualista, uma vez que tanto os nervos como as células cancerígenas obtêm benefícios nas suas interações moleculares, em termos de migração e crescimento, e cooperam na metastização. As células tumorais relacionam-se com os componentes neurais, criando um nicho perineural que suporta tanto a sua sobrevivência como a possibilidade de invasão (27,28). A compreensão deste mecanismo pode facilitar o desenvolvimento de terapias direcionadas não só às células, como também ao microambiente do nervo (28). Em diversas neoplasias, a sua presença está associada à presença de metástases, maior taxa de recorrência e menor taxa de sobrevivência, incluindo no CP. Ao

nível clínico, relaciona-se com parâmetros clinicopatológicos adversos como o *score* de Gleason, os níveis de PSA ou extensão extraprostática (24,27,28).

Geralmente, a PNI é encontrada em estadios mais avançados com maior grau de Gleason e maior volume da lesão (27,29). Uma vez que esta é a via de disseminação extraprostática, mesmo que só invada o espaço perineural de um nervo, associa-se a um mau prognóstico (27,30). No entanto, não é possível garantir que só por si a presença de PNI pode atuar como critério de prognóstico independente devido a inconsistências nos estudos existentes no que concerne a objetivo e conclusão, ao tipo de amostra, aos métodos estatísticos e critérios de inclusão, pelo que as *guidelines* ainda não obrigam a que o patologista reporte a PNI (24,27,30). Em amostras de prostatectomia e RTU, esta pode ser reportada, mas em amostras de biópsia uma ausência de PNI pode indicar tanto a ausência de PNI como a ausência de nervo, pois usualmente os nervos só são observados em biópsias mais superficiais (24,27).

### **1.3. Patologia Digital e obtenção da imagem digital completa da lâmina**

Após a aprovação do primeiro sistema de patologia digital (PD) para o diagnóstico de rotina pela *US Food and Drug Administration* (FDA) em 2017, o paradigma da AP sofreu alterações (8). O patologista passa da visualização das lâminas de vidro com a amostra ao microscópio ótico para a visualização de uma imagem digital completa da lâmina (WSI, do inglês *Whole Slide Image*), num monitor de computador de alta resolução (8,19,20,31,32). A obtenção da WSI compreende a aquisição, armazenamento, processamento e visualização da imagem digital. Inicialmente, o digitalizador capta a imagem da lâmina de vidro através de imagens sequenciais, que através de montagem resultam numa réplica. Para a visualização da WSI, utilizam-se *viewers*, ou seja, *softwares* que permitem a visualização de qualquer zona da WSI a diferentes ampliações, a realização de anotações e medições na imagem digital, a exportação em diferentes formatos de imagem, a comparação simultânea e síncrona de diferentes lâminas e de diferentes técnicas de um mesmo caso (33).

O fluxo de trabalho no laboratório de AP também passou a ser tendencialmente mais automatizado. Esta automatização é uma mais-valia para os laboratórios, uma vez que diminui significativamente erros associados a tarefas manuais e permite a padronização de procedimentos. Numa abordagem mais digital, o processo histopatológico mantém os mesmos passos de um processo convencional, porém adaptados a esta nova realidade (34).

Idealmente, segundo as recomendações de boas práticas para a implementação de um fluxo de trabalho de PD no laboratório de AP da *European Society of Digital and Integrative Pathology*, o processo histopatológico laboratorial inicia-se com a introdução do caso para diagnóstico no sistema de informação laboratorial (LIS, do inglês *Laboratory Information System*) e a partir daí este encontra-se sempre associado a um número interno e a um código bidimensional. Na sala de macroscopia, após leitura desse

código, o técnico superior de AP ou patologista têm acesso a toda a informação do caso, podem imprimir automaticamente as cassetes a partir do LIS e realizar e fotografar todo o procedimento macroscópico, inclusive o conteúdo das cassetes. Nas fases de processamento e inclusão, após leitura do código, é possível rastrear e confirmar automaticamente todas as informações correspondentes à cassete, inclusive as fotografias da macroscopia para comparação do conteúdo da cassete após o processamento. A microtomia é uma fase que envolve rapidez e manipulação tanto de amostras como equipamentos de uma forma consecutiva, pelo que a impressão automática das lâminas necessárias para o caso através da leitura do código facilita o processo. Quando as lâminas são introduzidas no colorador, são identificadas pelo código para definição do protocolo a seguir e depois são montadas. Em sequência, inicia-se o processo de digitalização (34). O técnico superior de AP é responsável por garantir que as lâminas se encontram nas condições necessárias para serem digitalizadas, introduzir as lâminas no digitalizador, iniciar o protocolo automático e realizar o controlo de qualidade da WSI, sendo que só após este passo a WSI é integrada no LIS (31). No final a WSI será compilada às restantes imagens do caso, sendo que o patologista pode aceder logo ao caso, e a lâmina física e os blocos são arquivados automaticamente através do código (34).

No entanto, existem vários fatores pré-analíticos e analíticos que influenciam a qualidade da WSI, sendo fundamental reconhecê-los para serem tomadas medidas corretivas (Tabela 3) (18,31,34-36). Como uma falha na qualidade da lâmina representa não só um atraso para o fluxo de trabalho como também uma fonte custos adicionais, fica ao critério do técnico superior de AP ou do patologista a decisão de redigitalizar, ou até mesmo criar a uma nova lâmina, quando se entende que este problema irá comprometer a avaliação da WSI (18,31).

### **1.3.1. Vantagens da Patologia Digital**

A entrada no mundo digital traz consigo diversas vantagens para os laboratórios de AP, impactando positivamente a produtividade laboratorial. A implementação da PD resulta em melhorias no fluxo de trabalho laboratorial e no tempo de análise das WSI pelo patologista, o que se traduz na redução do tempo de resposta (TaT, do inglês *turnaround time*), permitindo que um maior número de pacientes beneficie do aumento da acurácia diagnóstica num período de tempo mais curto (8,19,31,32,36).

Esta também proporciona maior flexibilidade para trabalho remoto e segundas opiniões, facilidade na preparação de reuniões multidisciplinares, na investigação e na educação, torna toda a logística que envolve o arquivo, a organização, a obtenção e a partilha de casos mais eficiente e facilita o controlo de qualidade global. Apesar do investimento inicial, a longo prazo potencializa uma poupança financeira (8,19,31,32,36). A existência de um repositório digital com informações clínicas e histológicas permite também a aplicação de *softwares* de inteligência artificial (IA) (8,20,34,36).

Tabela 3 – Fatores a ter em conta na implementação da PD, para obtenção de WSI com qualidade (18,31,34–36).

Etapa	Boas práticas para a implementação em Patologia Digital
<b>Macroscopia</b>	Fase pré-analítica adequada (ações de formação prévias às entidades requisitantes); Tamanho e espessura dos fragmentos devem respeitar os limites da área de digitalização; Cores das tintas utilizadas devem ser facilmente reconhecidas pelo digitalizador.
<b>Processamento Histológico</b>	Equipamento de alta tecnologia com capacidade de realizar um processamento seguro e padronizado.
<b>Inclusão em parafina</b>	Garantir a correta orientação dos fragmentos; Fragmentos devem ser incluídos centralmente, nivelados e o mais próximo possível uns dos outros.
<b>Microtomia</b>	Garantir a identificação correta da lâmina; Cortes histológicos com espessura homogénea; Corte histológico centrado e dentro dos limites da lâmina; Evitar artefactos de corte; Usar luvas (evitar adesão de células epiteliais à lâmina); Garantir que não há contaminações de qualquer natureza.
<b>Coloração</b>	Coloração padronizada; Evitar precipitados.
<b>Montagem</b>	Evitar excesso de meio de montagem; Evitar bolhas de ar e pó; Garantir que a lâmina tem lamela e que esta se encontra alinhada; Utilizar preferencialmente montagem com fita; Garantir que a lâmina está completamente seca.
<b>Digitalização</b>	Realizar calibrações e ações preventivas de forma regular; Limpar regularmente o digitalizador; Colocar o digitalizador numa bancada estável; Posicionar corretamente as lâminas na <i>rack</i> de digitalização; Garantir que a WSI se encontra completa e totalmente focada.
<b>Visualização</b>	Monitor deve ter alta resolução, luminosidade, contraste, profundidade de cor, e manter a fidelidade da imagem; Condições de luminosidade do local não devem interferir com a avaliação.

Legenda: PD–Patologia Digital; WSI–*Whole Slide Image*

#### 1.4. Construção de um *software* de análise de imagem

Com o aumento da disponibilidade de várias plataformas de PD, esta abriu as portas para a patologia computacional, onde surge a IA (12,31). A IA baseia-se em sistemas automatizados capazes de simular a forma como a inteligência humana atuaria numa dada situação (20,37,38). A aplicação de algoritmos de IA nas WSIs apoia a decisão do patologista, permitindo a deteção, quantificação e classificação de tecidos e células e a realização de testes que ajudam a prever a evolução da doença e a

guiar a medicina de precisão (1,11,34). De um modo geral, um algoritmo corresponde ao conjunto de etapas necessárias para realizar uma tarefa ou resolver um problema computacional. Quando envolve o processamento de dados, a informação (*input*) é lida, processada e retorna como um novo valor ou conjunto de valores (*output*). Este é um processo correto, eficiente, preciso, não ambíguo e padronizado (39).

O *Machine Learning* (ML) é um ramo da IA que permite ao *software* aprender a realizar previsão de valores de *output* a partir de dados de *input* sem necessidade explícita de programação para esse efeito (20,37,38). Este tipo de aprendizagem pode ser supervisionado, não supervisionado ou semi-supervisionado (7,37). No modo supervisionado, treina-se o algoritmo para prever um *outcome* ou classificar dados de acordo com uma verdade absoluta, como por exemplo anotações manuais. Pelo contrário, no modo não supervisionado, o algoritmo encontra padrões de semelhança/diferença entre os dados sem haver verdade absoluta e agrupa-os. O modo semi-supervisionado tem uma fase inicial de treino com um conjunto pequeno de dados anotados e utiliza esse conhecimento para extrair características de um conjunto grande de dados não anotados (7).

O *Deep Learning* (DL) é um ramo do ML e, por sua vez, da IA que permite que equipamentos aprendam por experiência e compreendam o seu ambiente através de múltiplas camadas de redes neurais artificiais (ANN, do inglês *Artificial Neural Networks*), normalmente iniciando-se com uma camada de *input*, passando por várias camadas escondidas com sobreposições hierárquicas de conceitos cada vez mais complexas que geram novas representações da imagem e que identificam as melhores categorias de interesse até alcançar a camada de *output* (7,20,37). Este tipo de aprendizagem é completamente independente da intervenção humana e pode ser utilizado na classificação de imagem, segmentação, detecção de estruturas tecidulares e celulares e auxílio no diagnóstico e prognóstico (7,37). As ANN são um modelo estatístico que imita o cérebro humano no processamento de dados e na criação de padrões utilizada no processo de decisão (37). Tal como os neurónios, são compostas por camadas de informações simples que formam uma rede de processamento interligada. Para que este tipo de modelo funcione, é necessário realizar treino e validação com bases de dados diferentes (40). Dentro deste, existem ainda as redes neurais convolucionais (CNN, do inglês *Convolutional Neural Networks*), um tipo de algoritmo particularmente eficiente quando aplicado a imagens digitalizadas e reconhecimento de padrões (37,40). Fazendo analogia com o cérebro humano, as camadas escondidas deste modelo não estão completamente ligadas, sendo que os neurónios de uma camada conectam-se apenas com uma região da camada anterior e não a todos os neurónios (20).

Tendo em conta estes conceitos, os passos para o desenvolvimento de um algoritmo são a colheita de amostras e informação clínica correspondente, a digitalização dos casos e anotação e, por fim a análise das WSIs. Inicialmente, é utilizado um conjunto de dados de treino para aperfeiçoamento do algoritmo, no qual estão representadas as categorias de interesse de forma equitativa (20). Quanto maior

e mais diverso for o conjunto de dados, maior será a capacidade do algoritmo e melhores resultados serão obtidos (25). Só quando esta fase estiver concluída é que se recorre a um conjunto de dados de teste para validação da *performance*, que podem fazer parte ou não do conjunto de treino (20). Contudo, e apesar destes algoritmos passarem por este processo de desenvolvimento complexo, é essencial que sejam desenvolvidos sistemas de deteção de anomalias que alertem para casos fora dos limites de aplicação do *software* e que necessitam, portanto, de intervenção humana (25).

O CP tem sido uma das áreas de grande interesse na IA, pois existe potencial para otimizar a acurácia diagnóstica, a eficiência e a padronização de características prognósticas, como o Grau de Gleason, sendo uma possível solução para a variabilidade intra e interpatologistas (32,37). O modo de funcionamento dos algoritmos de IA desenvolvidos para análise de WSIs coradas em HE e WSIs marcadas por IHQ é distinto. Enquanto os primeiros baseiam-se na arquitetura tecidual e na morfologia celular, os últimos utilizam características colorimétricas, o que torna o seu desenvolvimento mais simples (41). Em 2021, a FDA autorizou a utilização do primeiro algoritmo de IA, o Paige Prostate Detect (Paige AI®, Estados Unidos da América), como assistente na identificação de áreas de suspeitas de apresentarem CP em WSIs de biópsias prostáticas coradas por HE (8,42).

## 2. Objetivos

A implementação da PD nos laboratórios e da utilização da IA em CP tem tido grande impacto no diagnóstico primário desta patologia, sendo a análise digital de cortes histológicos corados por HE cada vez mais frequente, permitindo a obtenção de um diagnóstico mais rápido e fidedigno. Tendo em conta este contexto, com esta revisão bibliográfica pretende-se:

- 1) Expôr as potencialidades dos algoritmos de IA utilizados na deteção de CP no diagnóstico histopatológico disponíveis para uso clínico;
- 2) Comparar os critérios mais relevantes dos *softwares* para uso clínico, com o intuito de facilitar a seleção do mais adequado para serviços de AP com PD implementada;
- 3) Descrever os algoritmos de IA na área do CP ao nível da investigação, com o propósito de tornar mais célere a seleção do mais adequado por equipas de investigação que utilizem WSI na análise de dados.

### 3. Materiais e Métodos

Foram utilizadas três plataformas de repositórios científicos, nomeadamente PubMed, Google Scholar e Web of Science, para identificar artigos científicos relacionados com algoritmos de IA utilizados no diagnóstico, estadiamento e prognóstico do CP, no período entre 2013 a 2023. Primeiramente, procedeu-se à seleção das palavras chave mais adequadas à pesquisa bibliográfica, sendo inseridos de forma isolada e combinada os termos: "Prostate Cancer", "Prostatic Cancer", "Pathology", "Histopathology", "Histopathological", "Digital Pathology", "Artificial Intelligence", "Machine Learning", "Deep Learning", "Diagnosis", "Staging", "Gleason Score".

Os resultados preliminares da pesquisa bibliográfica demonstraram 113 resultados. Após exclusão dos duplicados, aplicaram-se critérios de exclusão nos títulos e resumos, de acordo com a inespecificidade para o tópico explorado, artigos de revisão e de opinião, estudos em animais e questionários. Por último, os restantes artigos foram avaliados na sua integridade para determinar a elegibilidade para o estudo, sendo que foram incluídos 20 artigos na revisão bibliográfica (Figura 3).

Para além dos artigos selecionados, foram ainda utilizados artigos científicos de apoio, livros integrados na área da anatomia patológica, páginas de internet certificadas e fidedignas, manuais e guias de recomendações.

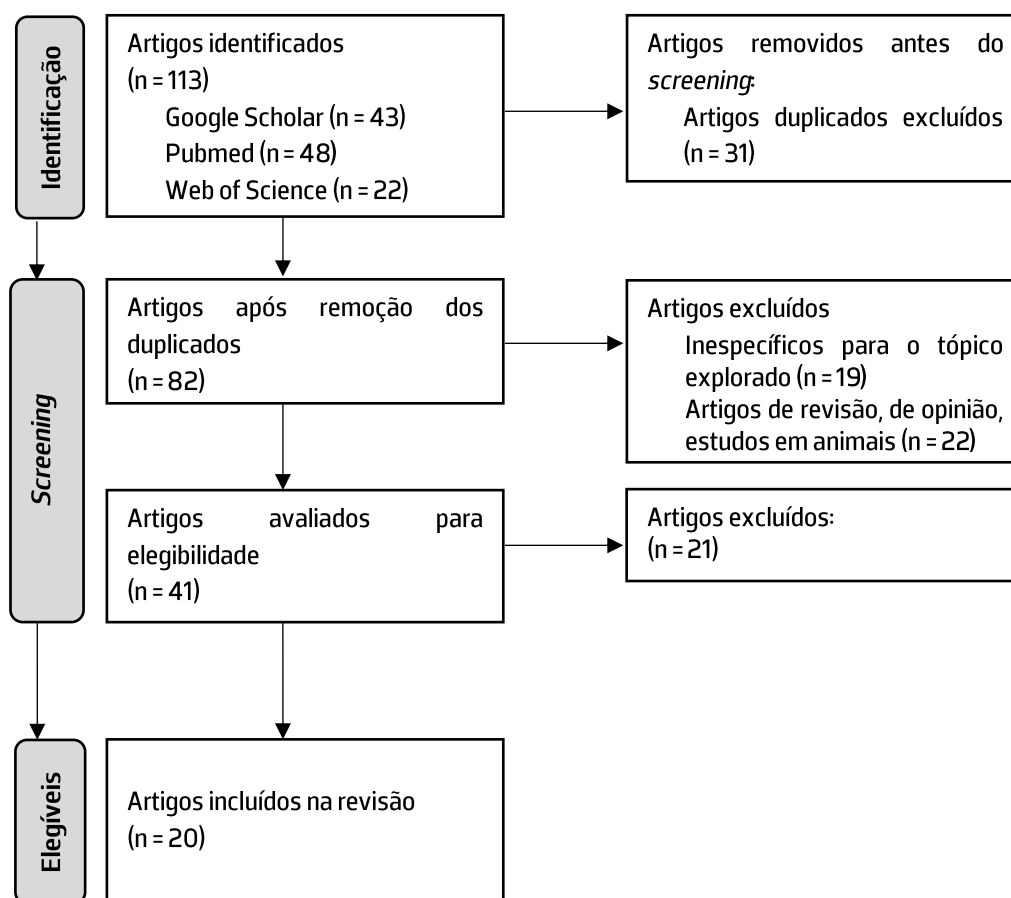


Figura 3 - Processo de seleção dos artigos. Adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.

## 4. Revisão do estado da arte

Segundo Dr. Anil Parwani “Muitos patologistas consideram que a decisão de dar por concluído um caso benigno é acompanhada pela ansiedade de ter falhado algo importante. Ferramentas que auxiliam a decisão e são de confiança na detecção de focos de cancro mais pequenos, podem representar um papel importante no aumento da confiança diagnóstica.” (43). Como foi supramencionado, atualmente, já existem vários algoritmos capazes de reconhecer componentes tecidulares e celulares, bem como a sua distribuição e proporção em WSI de amostras coradas com HE, tornando possível prever não só a progressão tumoral como também o estadio e o grau da neoplasia (44). No entanto, estes podem ser divididos em dois grandes grupos: algoritmos para diagnóstico clínico e algoritmos para investigação. Alguns dos algoritmos desenvolvidos já são aprovados pelas diretivas da União Europeia (CE, do francês *Conformité Européenne*), do Reino Unido (UKCA, do inglês *United Kingdom Conformity Assessment*) e/ou pela FDA para diagnóstico *in vitro* (IVD), ou seja, o seu uso é controlado (32). Por outro lado, os algoritmos para investigação são de uso livre e os seus resultados não apresentam a acurácia diagnóstica necessária para uso clínico, sendo uma limitação destes.

### 4.1. Softwares de análise de imagem para diagnóstico de Cancro da Próstata

#### 4.1.1. Paige Prostate Suite

A Paige AI® apresenta o Paige Prostate Suite (Paige AI®, Estados Unidos da América) que se propõe a auxiliar em leituras eficientes e redução de erros através da identificação, gradação e quantificação de regiões de interesse (ROI, do inglês *regions of interest*) consideradas suspeitas de tumor. O conjunto corresponde a uma ferramenta de DL fracamente supervisionada baseada em CNN e compreende três algoritmos: o Paige Prostate Detect, Paige Prostate Grade & Quantify e o Paige Prostate Perineural Invasion. Este demonstra ser uma boa ferramenta de pré-visualização e de segunda leitura, sendo que os resultados, quando combinados, providenciam informação de fácil interpretação aos patologistas para que estes possam dar um diagnóstico mais confiante com menor TaT (11,45).

O Paige Prostate Detect classifica as WSIs como benignas ou suspeitas de tumor durante a sua aplicação, ou seja, este deteta ROIs com maior probabilidade de apresentar cancro e assinala o caso para revisão pelo patologista. Este é um sistema robusto, com capacidade de generalização e insensível tanto a variações na coloração de HE e preparação do tecido como a variações nas características da população (idade, raça e etnia), que se encontra de acordo com as diretivas da FDA, CE-IVD e UKCA, sendo o primeiro e único algoritmo a ser aprovado para diagnóstico clínico de CP pela FDA (11,45).

Segundo Raciti et al., quando o algoritmo realizou uma leitura independente teve uma sensibilidade de 97,4% e especificidade de 94,8% e quando foi utilizado como auxiliar de leitura teve

96,6% e 98%, respetivamente. Apresentando ainda uma redução de 70% dos erros de deteção e ganhos de sensibilidade em todos os graus histológicos e diferentes tamanhos da lesão. Os mesmos autores concluíram também que houve um aumento da sensibilidade e especificidade tanto para patologistas como para especialistas em urologia, e que este pode aproximar a performance dos patologistas à dos especialistas (8). No estudo de Eloy et al., os valores de sensibilidade e especificidade foram semelhantes (96,8% e 93,9%), diminuindo a requisição de IHQ em 20% (menos 25% em casos positivos) e de segundas opiniões em 40%. Foi possível concluir que ao utilizar o algoritmo também houve redução de 21,94% no tempo médio de avaliação (139 segundos para 108,5 segundos) (11). Outro grupo de investigadores, determinou valores de sensibilidade e especificidade mais elevados (97,7% e 99,3%, respetivamente) (46). Quando o algoritmo foi aplicado noutro estudo, este obteve uma sensibilidade de 99% e especificidade de 93%, ficando ainda demonstrado que é possível reduzir o TaT em 65,5%, uma vez que só as WSIs consideradas suspeitas eram observadas pelo patologista (47). As diferenças de valores de sensibilidade e especificidade entre estudos podem dever-se a diferenças na experiência dos patologistas e na sua confiança no algoritmo (11). No entanto, a opinião geral dos artigos mencionados é que o algoritmo aumenta a acurácia diagnóstica e diminui a carga de trabalho dos patologistas, consequentemente reduzindo o TaT.

O Paige Prostate Grade & Quantify cria um mapa que destaca áreas suspeitas e classifica o *score* de Gleason, através da categorização dos padrões primário e secundário de Gleason, e avalia valores globais, como a percentagem e tamanho tumoral. Este algoritmo permite a padronização da graduação tumoral, reduzindo a variabilidade intra e interpatologista (11,45). O Paige Prostate Perineural Invasion deteta a presença de focos suspeitos ao redor dos nervos prostáticos, avaliando rapidamente a presença de PNI nas biópsias prostáticas. Ambos são aprovados pela CE-IVD e UKCA (45). É importante que sejam desenvolvidos mais estudos robustos que avaliem a performance destes dois algoritmos.

#### **4.1.2. Aiforia® Clinical AI Model for Prostate Cancer; Gleason Grade Groups**

A Aiforia® comercializa o Aiforia® Clinical AI Model for Prostate Cancer; Gleason Grade Groups (Aiforia®, Finlândia) com marca CE-IVD. Este *software* de DL automaticamente deteta e distingue áreas normais de tecido neoplásico e faz corresponder um *score* de Gleason e um grau, de acordo com os padrões glandulares, propriedades que tornam o trabalho do patologista mais célere. Com ele, é possível visualizar as WSIs a diferentes ampliações, mover a imagem nos três planos (x, y e z), visualizar os resultados da análise da imagem, anotar e medir características morfológicas (48). Sandeman et al., relata uma sensibilidade e especificidade de 98% na distinção entre benigno e maligno, mas quando os grupos dicotómicos alteram há variações nos valores de ambos (44).

### 4.1.3. HALO Prostate AI®

O HALO Prostate AI® (Indica Labs, Estados Unidos da América), é uma ferramenta de DL certificada pela CE-IVD desenvolvida para ajudar na identificação (deteção, localização e medição), no estabelecimento do grau de Gleason, na deteção de neoplasia intraepitelial prostática e de carcinoma intraductal em biópsias. Este algoritmo pode ser utilizado como ponto de triagem, onde as WSIs de cada caso são analisadas e é gerado um alerta para casos suspeitos diretamente no *software* que gere o fluxo de trabalho do patologista, ou como ponto de controlo de qualidade após o diagnóstico (49,50). Um estudo teve como objetivo validar o algoritmo recorrendo a dois *cohorts* externos, sendo que um deles foi digitalizado em dois digitalizadores diferentes (conjunto de dados n=3). O HALO Prostate AI® demonstrou uma alta acurácia para os três conjuntos de dados em estudo (média de 94%), traduzindo uma boa capacidade de generalização independente da instituição e do digitalizador utilizado, obtendo uma sensibilidade entre 91% e 97% e especificidade entre 93 e 96%. O tempo médio de análise variou entre 1 minuto a 2 minutos por fragmento filiforme (*cohort1* e *cohort2*, respetivamente) (50).

### 4.1.4. Galen™ Prostate

A Ibex Medical Analytics apresenta o Galen™ Prostate (Ibex Medical Analytics, Israel), com marca CE-IVD e registado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil e na Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido. Este algoritmo produz mapas de cores que traduzem a probabilidade de ter cancro (vermelho) ou ser uma amostra benigna (verde) e ajuda na gradação e medição da lesão, na deteção de PNI e de neoplasia intraepitelial prostática. Para além disto, efetua o controlo de qualidade de todas as biópsias e requisita automaticamente a técnica IHQ, tendo uma alta *performance* independentemente do fluxo de trabalho, do digitalizador e do colorador (51).

Raoux et al. determinou que em 99,7% dos casos os patologistas concordavam com o *software* e que apesar de trabalharem mais rápido (menos 27% do tempo de diagnóstico, aumento de 37% na produtividade) o nível de acurácia se mantinha elevado. No geral, e impulsionada pela pré-requisição automática da IHQ, a média de tempo desde a primeira visualização do caso até à última e *signout* do caso diminuiu de 1,8 dias para 9,4 minutos, sendo que todos os patologistas demonstraram interesse em continuar a trabalhar com o algoritmo (52). Noutro estudo, obtiveram 98,5% de sensibilidade e 97,3% de especificidade na validação externa do *software* (12). Em comparação, a sensibilidade e especificidade obtidas por Comperat et al. são ligeiramente inferiores (95,5% e 96,2%, respetivamente), mas demonstram igualmente ganhos de eficiência (30%) e diminuição significativa do TaT (53).

#### 4.1.5. INIFY Prostate®

O INIFY Prostate® (INIFY ContextVision, Suécia) recebeu a distinção CE em 2020. Numa avaliação realizada por dois patologistas independentes, Anil Parwani e Ming Zhou, em WSIs de biópsias de duas instituições diferentes obtidas por três digitalizadores distintos, o algoritmo obteve 100% de sensibilidade em WSIs com pequenos focos de cancro ( $\leq 1$  milímetro), 99% de sensibilidade em WSIs com áreas neoplásicas maiores e 97% de especificidade (43). O estudo FIRST-PATH pretendeu avaliar a *performance* e a utilidade do algoritmo no fluxo de trabalho clínico-patológico. A acurácia e a concordância diagnóstica com a utilização do INIFY Prostate® foram mais altas do que sem o INIFY Prostate®. A percentagem de área com tecido neoplásico dada pelo *software* correlacionou-se bem com a estimativa de percentagem de comprimento tumoral feita pelo patologista (coeficiente de correlação de Spearman 0,80,  $p < 0,001$ ) (54).

#### 4.1.6. DeepDX® Prostate

A DeepBio apresenta um algoritmo clinicamente validado e com marca CE para o CP, o DeepDX® Prostate (DeepBio, Coreia do Norte). Este algoritmo pode ser utilizado para detetar ROIs em WSIs de biópsias, RTUs e de prostatectomias radicais, para além de classificar segundo o *score* de Gleason e o grau. Os padrões glandulares (3,4 e 5) são destacados com cores e automaticamente são calculadas as proporções de cada padrão na totalidade da área tumoral e o rácio de tumor-tecido, sendo também medidos os comprimentos de tecido total e tumoral. Este permite realizar anotações e desenhos que possibilitam recalcular os resultados em tempo real. Em biópsias, o algoritmo analisa a WSI em 30 segundos com 99% de sensibilidade e 97% de especificidade (55). Um estudo de validação concluiu que a análise da WSI assistida pelo algoritmo é mais rápida (de 55,7 segundos para 36,8 segundos), que o *software* superou o diagnóstico original na deteção dos padrões de Gleason 4 e 5, tendo excelente concordância na quantificação do padrão 4, e que aumentou a concordância da graduação entre utilizador e o padrão de referência (56). Para WSIs de prostatectomia o algoritmo alcançou uma elevada concordância com o padrão de referência criado por dois uropatologistas (55).

A escolha do *software* para um serviço de AP é muito importante, havendo determinados critérios a ter em conta que devem ser analisados por cada serviço. Na Tabela 4 está uma compilação das principais especificidades dos algoritmos enumerados anteriormente.

**Tabela 4** – Comparação de softwares de análise de imagem digital para diagnóstico clínico de CP.

Representante	Software de análise de imagem	Detecção do grau e quantificação tumoral (SIM/NÃO)	Detecção do Score de Gleason (SIM/NÃO)	Detecção de Invasão Perineural (SIM/NÃO)	Tipo de Amostra		Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Aprovação		Referências
					Biópsia (SIM/NÃO)	Peça (SIM/NÃO)			CE-IVD (SIM/NÃO)	FDA (SIM/NÃO)	
Paige AI®	Paige Prostate Suite	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	97,5%	96%	SIM	SIM*	8,11,45-47
Aiforia®	Clinical AI Model for Prostate Cancer; Gleason Grade Groups	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	98%	98%	SIM	NÃO	44,48
Indica Labs	HALO® Prostate AI	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	91-97%	93-96%	SIM	NÃO	49,50
Ibex Medical Analytics	Galen™ Prostate	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	97%	96,8%	SIM	NÃO	51-53
INIFY®	INIFY® Prostate	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	99%	97%	SIM	NÃO	43,54
DeepBio	DeepDX® Prostate	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	99%	97%	SIM	NÃO	55,56

Legenda: CP – cancro da próstata; CE-IVD – *Conformité Européene for in vitro diagnostic*; FDA – *Food and Drugs Administration*; \* – o Paige Prostate Detect é o único algoritmo aprovado pela FDA.

## **4.2. Softwares de análise de imagem para investigação de Cancro da Próstata**

### **4.2.1. QAI Prostate**

O QAI Prostate (QRITIVE, Singapura), uma ferramenta de ML com capacidade de analisar a WSI de biópsias e identificar regiões com CP, bem como segmentar essas ROIs com cores distintas e distingui-las em áreas tumorais benignas e malignas. Para além da segmentação, mede essas áreas e apresenta todos os parâmetros analisados (estroma, glândulas, tecido benigno e maligno) em tabelas ou gráficos. A produtividade laboratorial tem potencial para aumentar, uma vez que permite a análise, triagem e priorização dos casos ao nível do caso, lâmina ou ROI. Neste momento, e apesar dos estudos de teste e validação para métrica clínica e confiança estarem concluídos, este *software* só pode ser utilizado para investigação ou para testes laboratoriais, não sendo aprovado nem pela FDA nem pelas diretivas CE (57).

### **4.2.2. Prostate Cancer Biomarker Analysis**

O Prostate Cancer Biomarker Analysis (OptraSCAN®, Índia) é uma ferramenta de DL desenvolvida para automaticamente classificar o *score* de Gleason. O módulo de segmentação deteta os núcleos celulares e os lúmens glandulares através de características estruturais e morfométricas, e permite calcular o rácio núcleo-citoplasma. A classificação é realizada através de ANN, treinada para distinguir entre glândulas moderadamente e pobremente diferenciadas, sendo que utiliza os padrões nucleares de células benignas e malignas (intensidade, área, forma) para graduar a amostra (58).

### **4.2.3. Gleason grading**

O Gleason grading (AIRA Matrix, Índia) é um sistema de DL semi-supervisionado que quando é aplicado a *tissue microarrays*, biópsias e a prostatectomias radicais, ajuda na estratificação do CP realizando segmentação do tumor/estroma e graduando a lesão (*score* e grau) (59,60). Singhal et al. realizaram um estudo cujo objetivo era demonstrar a acurácia de deteção e graduação do algoritmo em WSIs de biópsias prostáticas. No conjunto de dados de teste interno, onde foram analisadas 425 WSIs, obtiveram uma acurácia de 89,4%, enquanto que no de teste externo (n=1201 WSIs) alcançou uma acurácia de 85,3%. Numa avaliação às cegas com 1303 WSIs, demonstrou uma acurácia de 83,1% (60). O *software* Radical Prostatectomy Reporting (AIRA Matrix, Índia) realiza a segmentação e quantificação de parâmetros adicionais que poderiam ajudar na classificação, prognóstico e decisão terapêutica (61).

#### 4.2.4. Outros *softwares* de análise de imagem não comercializados

Bulten et al. desenvolveram um sistema de DL totalmente automático para a graduação do CP em biópsias, capaz de delinear glândulas individuais, determinar o padrão de crescimento glandular e, por fim, determinar o grau de Gleason. Numa fase inicial da validação a *performance* do *software* foi comparada com os patologistas, sendo que teve um melhor desempenho do que 10 dos 14 patologistas (62). Noutro estudo, um grupo propôs uma CNN com o objetivo de padronizar na graduação de Gleason. O algoritmo demonstrou ser de confiança na detecção de áreas neoplásicas (sensibilidade 100% e 68% especificidade), bem como na distinção dos padrões de Gleason, independentemente do digitalizador utilizado (63).

No estudo de Campanella et al. é apresentado um sistema de DL utiliza os diagnósticos reportados como dados de treino de modo a solucionar os elevados custos e tempo despendido das anotações manuais ao nível do pixel, permitindo também excluir 65% a 75% das WSI mantendo 100% da sensibilidade (64). Nagpal et al. criaram um sistema de DL que realiza a quantificação e o *score* de Gleason em amostras de prostatectomia. No conjunto de dados de validação, o *software* conseguiu obter uma acurácia superior aos patologistas na classificação do grupo de grau de Gleason (70% e 61%, respetivamente) de cada WSI e na quantificação de padrões de Gleason (65).

Um grupo de investigação propôs um algoritmo de DL capaz de detetar, graduar e quantificar CP com alta acurácia (92%) e eficiência, que auxiliou também a reduzir a variabilidade interobservador (66). No estudo de Litjens et al. é estudada a aplicabilidade de CNN na detecção de CP e macro e micrometástases de cancro da mama em gânglios linfáticos. No que diz respeito ao CP, o algoritmo cria mapas de probabilidade (vermelho maior probabilidade neoplásica e verde/transparente menor probabilidade), o que permite identificar automaticamente as WSIs com CP e excluir 30-40% das WSIs com tecido benigno e normal sem recorrer à IHQ (67).

Outra CNN foi criada para detecção de padrões de Gleason, cujo resultado é um mapa de probabilidade que, por sua vez, permite determinar o grupo de grau. Obteve uma acurácia de 92% na distinção de não atípico e maligno e de 90% na diferenciação entre padrão de Gleason  $\geq 4$  e  $\leq 3$ , bem como uma concordância substancial entre o algoritmo e o uropatologista em 65% das WSIs na determinação de grupos de graus (68). Por fim, o Yet Another Automated Gleason Grading System, é uma CNN desenvolvida para graduação de CP. Na detecção de neoplasia o *software* obteve uma acurácia de 94,7% e a acurácia de previsão do grupo de grau foi de 77,5% (69).

## 5. Discussão e conclusões finais

O CP é uma neoplasia com elevada incidência nos homens, diagnosticando-se aproximadamente 1 414 259 novos casos desta doença em 2020 (5). Como este se desenvolve maioritariamente na região periférica da próstata, não provoca sintomatologia, sendo geralmente detetado através de alterações nos níveis séricos de PSA e de nodularidades palpáveis no toque retal (1,4). No entanto, o seu diagnóstico depende da análise de amostras de tecido prostático coradas com HE (1,7,8,11,12). A utilização da PD e da IA pode ser uma mais-valia na obtenção de um diagnóstico mais rápido e fidedigno, bem como para a investigação desta neoplasia (8, 31,36).

A implementação da PD é uma realidade cada vez mais presente nos fluxos de trabalho dos laboratórios de AP (1,32,36). Após a sua completa implementação, estudos concluem que o TaT diminui consideravelmente uma vez que o acesso às WSIs para o diagnóstico anatomopatológico é contínuo, levando a que não hajam picos acumulativos de serviço capazes de contribuir, conseqüentemente, a atrasos nos diagnósticos (8,32,36). Com o aumento do volume dos produtos biológicos para diagnóstico e com o défice de patologistas a nível mundial, a PD possibilitou progressões na área da patologia computacional e, desta forma, algoritmos de IA foram criados para auxiliarem no diagnóstico em WSIs (8,48). Existem inúmeros *softwares* direcionados para diversas topografias e patologias, aplicados para o diagnóstico clínico ou para atividades de investigação e recomenda-se que sejam desenvolvidos categoricamente porque cada tecido tem as suas características e devem ser assumidas isoladamente, principalmente quando se tratam de algoritmos de IA destinados a WSI coradas por HE (70).

Para que os algoritmos de IA possam ser aplicados à prática clínica têm de apresentar uma melhor *performance* e utilizarem bases de dados maiores e mais complexas que incluam grande diversidade de dados do paciente, da amostra e do utilizador no seu treino. A qualidade e o volume robusto dos dados de treino refletem a relevância, acurácia e precisão dos *outputs* dos *softwares*, bem como a sua capacidade de auxiliarem os patologistas na prática clínica (40,71). Estes algoritmos são sensíveis a variações dos dados de *input* durante o seu desenvolvimento e validação, sendo que podem atuar pobremente se as amostras derivam de diferentes populações, se os tecidos são processados em diferentes laboratórios ou se as lâminas são digitalizadas em diferentes digitalizadores que não os utilizados para a sua criação (20,25). Outra problemática inerente à validação é esta ser realizada pelos mesmos cientistas que o criaram, pois estes selecionam e controlam tanto os dados de validação como os patologistas que revêm as WSIs e que serão considerados o padrão de referência (26).

O estadiamento do CP encontra-se em constante evolução e associa-se à avaliação subjetiva de características morfológicas, pelo que os algoritmos de IA têm de acompanhar estas atualizações e nuances por forma a diminuir a variabilidade interobservador e a ganharem a confiança dos patologistas, o que pode ser visto como um processo desafiante (71). Os *softwares* para uso clínico anteriormente

apresentados sofreram grandes períodos de ML e DL antes de estarem aptos para serem comercializados e quanto maior for a amostragem de treino do algoritmo, maior será a sua sensibilidade e especificidade.

Tanto no método convencional como no método digital, é essencial ter noção de quais os fatores técnicos que podem influenciar a qualidade da WSI e, conseqüentemente, a sua análise pelos patologistas e pelos algoritmos de IA, o TaT e os custos monetários e materiais. Fatores como o tamanho exagerado dos fragmentos de tecido biológico colhidos na macroscopia, fragmentos desnivelados e afastados na inclusão em parafina, cortes histológicos com espessura desadequada e heterogénea, cortes histológicos fora dos limites das lâminas, artefactos histológicos e contaminações, coloração não padronizada, excesso ou déficit de meio de montagem e consequentes artefactos da sua má utilização, contribuem para uma imagem digital de má qualidade, com pontos de desfocagem, *striping* (riscas horizontais mais claras que, muitas vezes, não são focadas) ou áreas não digitalizadas, um maior tempo de digitalização e tamanho de imagem. A padronização das metodologias técnicas é fundamental para que as imagens digitais produzidas num laboratório de AP sejam de alta qualidade e que não hajam interferências negativas na utilização de ferramentas de IA (18,31,34–36,64).

Independentemente de o algoritmo de IA obter ou não aprovação CE-IVD ou da FDA, cabe a cada serviço de AP realizar testes de sensibilidade e de especificidade com as suas WSIs durante o processo de decisão de aquisição por forma a verificar a sobreposição dos seus resultados com os referidos pelo representante. Após adquirir o sistema de IA, deve ainda proceder aos devidos processos de validação internos de diagnóstico clínico com o suporte do *software*, estabelecidos pelo próprio serviço, seguindo *guidelines* de referência na área, neste caso, como atualmente não foram publicadas específicas para algoritmos de análise de imagem, devem ser aplicadas as *guidelines* de validação de WSI (72). É importante que estes testes de validação sejam feitos de forma regular (pelo menos uma vez por ano), não só para verificar se os padrões técnicos são mantidos, mas também para averiguar se as percentagens de sensibilidade e especificidade dos algoritmos usados permanecem ou sobem, ou, em contrapartida, caso desçam, tomarem-se medidas corretivas imediatas e detetar(em)-se o(s) foco(s) do(s) problema(s) (73).

A IA não é um substituto do conhecimento humano na deteção de CP, mas ajuda a reduzir erros de diagnóstico, como a probabilidade de não serem detetados pequenos focos tumorais (7,8,36). Para além disso, reduzem o tempo de revisão da WSI e, conseqüentemente, o TaT (36). Neste trabalho, foram enumerados diversos *softwares* de análise de imagem digital para diagnóstico clínico. Neste momento, os mais vantajosos são o Paige Prostate Suite e o Galen™ Prostate, ainda que só possam ser aplicados a WSIs de biópsias. O primeiro tem capacidade de detetar o CP e quantificá-lo, realizar o *scoring* de Gleason através do reconhecimento dos padrões glandulares e detetar a PNI, com médias de sensibilidade e de especificidade superiores a 95%. Atualmente, um dos seus algoritmos, o Paige Prostate Detect, é o único *software* de IA comercializado a obter a aprovação tanto CE-IVD, como pela FDA (8,11,42,45–47). Por comparação, o Galen Prostate™, apesar de não ser aprovado pela FDA, para além de apresentar valores

de sensibilidade e especificidade muito próximos aos do Paige Prostate Suite, também compila todas as atividades do primeiro num só algoritmo (51-53). Por sua vez, apesar de não ter a deteção de PNI, o DeepDX® Prostate é o único *software* apto para WSI de biópsias e peças de prostatectomia radical, o que se torna muito vantajoso para serviços que tenham um grande volume desta topografia (55).

Um dos tópicos que deveria ser explorado tanto pelas casas comerciais como pelos grupos de investigação que avaliaram os *softwares* de análise de imagem digital referenciados neste trabalho, seria o impacto das variações dos fatores técnicos na *performance* dos seus algoritmos. Estes não especificam se o seu *software* de análise de WSI tem alguma espessura ideal ou intervalo de espessura do corte histológico, se recomendam algum tipo de protocolo de coloração em particular, se realizam algum tipo de calibração às WSIs do serviço requisitante ou quais os formatos de imagens digitais podem ser utilizados, uma vez que cada representante comercial apresenta um padrão único de compressão de imagem que altera a realização da análise de WSI. Isto poderá dificultar o processo de seleção, mas recomenda-se que seja sempre questionado diretamente com o representante comercial para que seja verificada a possibilidade da utilização e de adequação do algoritmo ao serviço. O Paige Prostate Detect, o HALO® Prostate AI e o INIFY® Prostate apresentam estudos mais robustos, referindo que a avaliação das WSIs pelos seus algoritmos não é suscetível a variações interlaboratoriais.

Outra limitação associa-se ao facto de a maioria destes algoritmos apresentar apenas um *output* binário (benigno vs. maligno) e não realiza a distinção entre neoplasias da próstata, nem a distinção entre tecidos não neoplásicos, o que poderia ser vantajoso para facilitar a distribuição da carga de trabalho do patologista. O Paige Prostate Detect foi treinado com diferentes patologias neoplásicas (adenocarcinoma acinar invasivo, carcinoma intraductal e proliferação acinar pequena atípica suspeita de neoplasia) e benignas (hiperplasia basal, neoplasia intraepitelial de alto grau, atrofia e inflamação), mas o *output* apresentado ao patologista é não neoplásico, neoplásico e diferir para mais informação (por exemplo, IHQ). O HALO® Prostate AI e o Galen™ Prostate são capazes de detetar neoplasia intraepitelial prostática e neoplasia intraductal.

Para além disto, não é mencionada a compatibilidade com os sistemas LIS e *viewer* de outros representantes comerciais, o que pode inviabilizar a sua implementação no fluxo de trabalho laboratorial. Seria também importante que estes estudos mencionassem os tempos associados à integração no LIS, ao *upload* de imagem e à própria análise da imagem digital, de forma a avaliar o impacto destes no TAT. A grande maioria dos representantes comerciais não refere o tempo médio de análise, apenas a DeepBio reporta que o DeepDX® Prostate realiza a análise da imagem digital em 30 segundos, sendo que um estudo reportou 36,8 segundos. Estudos que avaliaram o desempenho do Paige Prostate Detect, do HALO® Prostate AI, do Galen™ Prostate defendem reduções no tempo de análise da imagem digital comparando o patologista ao algoritmo.

Apesar dos algoritmos de análise de imagem digital para diagnóstico clínico serem poucos, existe um número mais vasto de *softwares* de análise de imagem digital que só podem ser utilizados na investigação, uma vez que o seu uso não é controlado e as taxas de sensibilidade e especificidade por vezes são baixas. No entanto, muitas vezes é a partir destes algoritmos que surgem os comerciais para uso clínico, e os que apresentam melhor performance podem ser utilizados para auxiliar em estudos de investigação e, desta forma, os resultados quando são supervisionados, passam a ser válidos e podem ser utilizados para retirar conclusões. De forma indireta, os algoritmos com melhor performance podem ainda ser utilizados na clínica apenas como ponto de controlo de qualidade após o diagnóstico. A utilização de *softwares* de IA em investigação contribui para análise de resultados de WSIs de uma forma muito mais célere e padronizada.

É importante referir que todos os algoritmos expostos, tanto para diagnóstico clínico como para investigação de CP, são destinados para WSIs coradas em HE. Apesar destes auxiliarem na deteção tumoral, na gradação e na deteção de PNI, reduzindo o pedido da técnica de IHQ pelo patologista ou ainda fazendo a pré-requisição desta técnica, futuramente, seria relevante a construção de *softwares* de IA capazes de analisar WSIs de CP marcadas por IHQ, pois estes ao fazerem a interpretação da WSI autonomamente com garantia de controlo de qualidade, podem reduzir a carga de trabalho do patologista.

Seria também pertinente que os *softwares* existentes ampliassem as suas capacidades de deteção para que não só distinguissem entre diferentes lesões prostáticas neoplásicas, como também entre patologias não neoplásicas, por forma a reportarem um *output* mais específico e não binário.

Ao longo do tempo, têm havido muitas evoluções nos algoritmos de IA em CP, sendo que as ferramentas de análise que são aperfeiçoadas e melhoradas estimulam outras equipas a progredirem. Apesar dos níveis de sensibilidade e especificidade já serem muito elevados, acredita-se que futuramente, existe um grande potencial para o desenvolvimento de sistemas de IA multimodais capazes de compilar não só a informação histopatológica, como também dados de análise da imagem digital de ressonâncias magnéticas, informação genómica e pesquisa de biomarcadores (25).

## 6. Referências Bibliográficas

1. Seabra C. Prostate cancer biochemical recurrence prediction after radical prostatectomy using machine learning analysis of histopathology. Dissertação de Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica e Biofísica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Lisboa. 2019
2. Allen DC, Cameron RI. Histopathology specimens – Clinical, pathological and laboratory aspects. 3rd ed. UK: Springer; 2017.
3. McKenney JK. Prostate and Seminal Vesicals. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2018. p. 1097-133.
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Male genital system and lower urinary tract. In: Robbins Basic Pathology. 10th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2018. p. 697-701.
5. International Agency for Research on Cancer. World fact sheets (Source: Globocan 2020). [Online]. [2021 Mar] [cited 2023 Apr 2]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
6. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(22):9575-8.
7. Rabaan AA, Bakhrebah MA, AISaihati H, Alhumaid S, Alsubki RA, Turkistani SA et al. Artificial intelligence for clinical diagnosis and treatment of prostate cancer. *Cancers* 2022;14(22):5595.
8. Raciti P, Sue J, Retamero JA, Ceballos R, Godrich R, Kunz JD et al. Clinical validation of artificial intelligence – Augmented pathology diagnosis demonstrates significant gains in diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Arch Pathol Lab Med* 2022.
9. Liga Portuguesa Contra o Cancro. O cancro da próstata. [Online]. [?] [cited 2023 Apr 15]; Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-prostata/>
10. Instituto da Próstata. Análises e exames. [Online]. [?] [cited 2023 Apr 2] Available from: <https://www.institutodaprostata.com/pt>
11. Eloy C, Marques A, Pinto J, Pinheiro J, Campelos S, Curado M et al. Artificial intelligence–assisted cancer diagnosis improves the efficiency of pathologists in prostatic biopsies. *Virchows Archiv* 2023;482:595-604.
12. Pantanowitz L, Quiroga-Garza GM, Bien L, Heled R, Laifenfeld D, Linhart C et al. An artificial intelligence algorithm for prostate cancer diagnosis in whole slide images of core needle biopsies: a blinded clinical validation and deployment study. *Lancet Digit Health* 2020;2(8):e407-16.
13. Humphrey PA. Prostate. In: Humphrey PA, Dehner LP, Pfeifer JD, editors. *The Washington Manual of Surgical Pathology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 467-82.
14. Qidwai K, Afkhami M, Day CE. The pathologist's guide to fixatives. In: Day CE, editor. *Histopathology – Methods and protocols*. New York:Humana Press; 2014. p. 21-30.

15. Dey P. Basic and advanced laboratory techniques in histopathology and cytology. Singapore: Springer Nature; 2018
16. Geller SA, Horowitz RE. Gross examination. In: Day CE, editor. Histopathology – Methods and protocols. New York: Humana Press; 2014. p. 3–19.
17. Feldman AT, Wolfe D. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. In: Day CE, editor. Histopathology – Methods and protocols. New York: Humana Press; 2014. p. 31–43.
18. Janowczyk AN, Zuo R, Gilmore H, Feldman M, Madabhushi A. HistoQC: An open-source quality control tool for digital pathology slides. *Clin Cancer Inform* 2019;3:1–7.
19. Snead DRJ, Tsang YW, Meskiri A, Kimani PK, Crossman R, Rajpoot NM et al. Validation of digital pathology imaging for primary histopathological diagnosis. *Histopathology* 2016;68:1063–72.
20. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology – new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(11):703–15.
21. Sakura Finetek. Coverslipping in Histopathology: Proven adhesion over 15 years with Tissue-Tek coverslipping film. [Online]. [2021 June 2] [cited 2023 Apr 10]; Available from: <https://www.sakura.eu/insights/coverslipping-film-15-years-proven-adhesion>
22. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers. *Eur Urol* 2018;73(4):560–9.
23. Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumours. [Online]. [2023 Feb 17] [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm>
24. College of American Pathologists. Protocol for the examination of radical prostatectomy specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. [Online]. [2022 Mar] [cited 2023 Apr 10]. Available from: [https://documents.cap.org/protocols/Prostate\\_4.2.0.1.REL\\_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/protocols/Prostate_4.2.0.1.REL_CAPCP.pdf)
25. Kartasalo K, Bulten W, Delahunt B, Chen P, Pinckaers H, Olsson H et al. Artificial intelligence for diagnosis and gleason grading of prostate cancer in biopsies—Current status and next steps. *Eur Urol Oncol* 2021;7(4):687–91.
26. Bulten W, Kartasalo K, Chen P, Ström P, Pinckaers H, Nagpal K et al. Artificial intelligence for diagnosis and Gleason grading of prostate cancer: the PANDA challenge. *Nat Med* 2022;28:154–63.
27. Niu Y, Förster S, Muders M. The role of perineural invasion in prostate cancer and its prognostic significance. *Cancers* 2022;14(17):4065.
28. Bakst RL, Wong RH. Mechanisms of perineural invasion. *J Neurol Surg B* 2016;77:96–106.
29. Barsky AR, Kraus RD, Carmona R, Santos PMG, Li C, Schwartz LE et al. Investigating association of perineural invasion on prostate biopsy with Gleason score upgrading at prostatectomy: A multi-institutional analysis. *Cancer Med* 2020;9:3383–9.

30. Kartasalo K, Ström P, Ruusuvaori P, Samaratunga H, Delahunt B, Tsuzuki T et al. Detection of perineural invasion in prostate needle biopsies with deep neural networks. *Virchows Archiv* 2022;481:73–82.
31. Retamero JA, Aneiros-Fernandez J, Moral RG. Complete digital pathology for routine histopathology diagnosis in a multicenter hospital network. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144:221–8.
32. Rakivic K, Colling R, Browning L, Dolton M, Horton MR, Protheroe A et al. The use of digital pathology and artificial intelligence in histopathological diagnostic assessment of prostate cancer: A survey of prostate cancer UK supporters. *Diagnostics* 2022;12(5):1225.
33. Kumar N, Gupta R, Gupta S. Whole slide imaging (WSI) in pathology: current perspectives and future directions. *J Digit Imaging* 2020;33:1034–40.
34. Fraggetta F, L'Imperio V, Ameisen D, Carvalho R, Leh S, Kiehl TR et al. Best practice recommendations for the implementation of a digital pathology workflow in the anatomic pathology laboratory by European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP). *Diagnostics* 2021;11(11):2167.
35. Eloy C, Vale J, Curado M, Polónia A, Campelos S, Caramelo A et al. Digital pathology workflow implementation at IPATIMUP. *Diagnostics* 2021;11(11):2111.
36. Sakura Finetek. Digital pathology: importance of the pre-analytical phase. [Online]. [2022 Apr 5] [cited 2023 Apr 28]; Available from: <https://sakura.eu/Insights/Digital-Pathology-Importance-of-the-Pre-Analytical>
37. Tătaru OS, Vartolomei MD, Rassweiler JJ, Virgil O, Lucarelli G, Porpiglia F et al. Artificial intelligence and machine learning in prostate cancer patient management—Current trends and future perspectives. *Diagnostics* 2021;11(2):354.
38. Tran KA, Kondrashova O, Bradley A, Williams ED, Pearson JV, Waddell N. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Med* 2021;13:152.
39. Cormen TH, Leiserson CE, Rivest RL, Stein C. *Introduction to Algorithms*. 3rd ed. Massachusetts: The MIT Press; 2009. p. 5–15.
40. Thenault R, Kaulanjan K, Darde T, Rioux-Leclercq N, Bensalah K, Mermier M et al. The application of artificial intelligence in prostate cancer management—What improvements can be expected? A systematic review. *Appl Sci* 2020;10(18):6428.
41. Pallua JD, Brunner A, Zelger B, Schirmer M, Haybaeck J. The future of pathology is digital. *Pathology – Research and Practice* 2020;216(9):153040.
42. U.S. Food and Drug Administration. FDA authorizes software that can help identify prostate cancer. [Online]. [2021 Sep 21] [cited 2023 May 15]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-software-can-help-identify-prostate-cancer>
43. INIFY Laboratories. INIFY Prostate® shown to accurately outline suspicious prostate cancer in study with two prominent medical centers. [Online]. [2021 Oct 18] [cited 2023 June 10]. Available from:

- <https://www.inify.com/inify-prostate-shown-to-accurately-outline-suspicious-prostate-cancer-in-study-with-two-prominent-medical-centers/>
44. Sandeman K, Blom S, Koponen V, Manninen A, Juhila J, Rannikko A et al. AI model for prostate biopsies predicts cancer survival. *Diagnostics* 2022;12(5):1031.
  45. Paige AI. Paige Prostate Suite. [Online]. [2023?] [cited 2023 June 10]. Available from: <https://paige.ai/clinical/>
  46. Perincheri S, Levi AW, Celli R, Gershkovich P, Rimm D, Morrow JS et al. An independent assessment of an artificial intelligence system for prostate cancer detection shows strong diagnostic accuracy. *Mod Pathol* 2021;34(8):1588-95.
  47. da Silva LM, Pereira EM, Salles PGO, Godrich R, Ceballos Rodrigo, Kunz JD et al. Independent real-world application of a clinical-grade automated prostate cancer detection system. *J Pathol* 2021;254(2):147-58.
  48. Aiforia. Aiforia Clinical Suites. [Online]. [2022] [cited 2023 June 10]. Available from: <https://www.aiforia.com/aiforia-clinical-suite>
  49. Indica Labs. HALO PROSTATE AI. [Online]. [2022 May 24] [cited 2023 June 10]. Available from: <https://indicalab.com/clinical-ai/halo-prostate-ai/>
  50. Tolkach Y, Ovtcharov V, Pryalukhin A, Hulla W, Eich M, Caie P et al. An international validation study of automated cancer detection in prostate biopsies. In: 33rd European Congress of Pathology – Abstracts. *Virchows Archiv* 2021;479(Suppl1):54.
  51. Ibex Medical Analytics. GALEN™ PROSTATE. [Online]. [2021?] [cited 2023 June 10]. Available from: <https://ibex-ai.com/galen-prostate/>
  52. Raoux D, Sebag G, Yazbin I, Rouleau V, Terrier JP, Tingaud C et al. Novel AI-based solution for supporting primary diagnosis of prostate cancer increases the accuracy and efficiency of reporting in clinical routine. In: *Genitourinary Pathology (Including Renal Tumors)*. *Mod Pathol* 2021;34(Suppl 2):598-9.
  53. Comperat E, Rioux-Leclercq N, Levrel O, Rouleau V, Terrier JP, Neumann F et al. Clinical level AI-based solution for primary diagnosis and reporting of prostate biopsies in routine use: a prospective reader study. In: 33rd European Congress of Pathology – Abstracts. *Virchows Archiv* 2021;479(Suppl1):60.
  54. Tranchina M, Amico P, Björk L, Johansson D, Wilén LK, Frassetta F. First results of a retrospective observational performance study of INIFY® prostate screening in the clinical pathology workflow: FIRST-PATH. In: 33rd European Congress of Pathology – Abstracts. *Virchows Archiv* 2021;479(Suppl1):59.
  55. Deep Bio Inc. AI-based cancer pathology image analysis solutions. [Online]. [?] [cited 2023 June 10]. Available from: <https://www.deepbio.co.kr/page/products/>

56. Jung M, Jin M, Kim C, Lee C, Nikas IP, Park JH, Ryu HS. Artificial intelligence system shows performance at the level of uropathologists for the detection and grading of prostate cancer in core needle biopsy: an independent external validation study. *Mod Pathol* 2022;35(10):1449–57.
57. QRITIVE. Expanding the frontiers of prostate cancer diagnosis. [Online]. [?] [cited 2023 June 10]. Available from: <https://qritive.com/product-qai-prostate/>
58. OptraScan. OptraSCAN's prostate cancer biomarker analysis. [Online]. [?] [cited 2023 June 10]. Available from: <https://optrascan.com/analysis/prostate-cancer-biomarker-analysis/>
59. AIRA MATRIX. GLEASON GRADING. [Online]. [?] [cited 2023 June 10]. Available from: [https://www.airamatrix.com/productspage\\_clinical.html#pd\\_cl\\_Gleason\\_grading](https://www.airamatrix.com/productspage_clinical.html#pd_cl_Gleason_grading)
60. Singhal N, Soni S, Bonthu S, Chattopadhyay N, Samanta P, Joshi U et al. A deep learning system for prostate cancer diagnosis and grading in whole slide images of core needle biopsies. *Sci Rep* 2022;12:3383.
61. AIRA MATRIX. RADICAL PROSTATECTOMY REPORTING. [Online]. [?] [cited 2023 June 10]. Available from: [https://www.airamatrix.com/productspage\\_clinical.html#pd\\_cl\\_Radical\\_Prostatectomy\\_Reporting](https://www.airamatrix.com/productspage_clinical.html#pd_cl_Radical_Prostatectomy_Reporting)
62. Bulten W, Pinckaers H, van Boven H, Vink R, de Bel T, van Ginneken B et al. Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):233–41.
63. Marginean F, Arvidsson I, Simoulis A, Overgaard NC, Åström K, Heyden A et al. An artificial intelligence-based support tool for automation and standardisation of Gleason grading in prostate biopsies. *Eur Urol Focus* 2021;7(5):995–1001.
64. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, Miraflor A, Silva VWK, Busam KJ et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med* 2019;25(8):1301–9.
65. Nagpal K, Foote D, Liu Y, Chen PH, Wulczyn E, Tan F et al. Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer. *NPJ Digit Med* 2019;2:48.
66. Huang W, Randhawa R, Jain P, Iczkowski KA, Hu R, Hubbard S et al. Development and validation of an artificial intelligence-powered platform for prostate cancer grading and quantification. *JAMA Netw Open* 2021;4(11):e2132554.
67. Litjens G, Sánchez CI, Timofeeva N, Hermsen M, Nagtegaal I, Kovacs I et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Sci Rep* 2016;6(1):26286.
68. Lucas M, Jansen I, Savci-Heijink CD, Meijer SL, de Boer OJ, van Leeuwen TG et al. Deep learning for automatic Gleason pattern classification for grade group determination of prostate biopsies. *Virchows Archiv* 2019;475:77–83.

69. Mun Y, Paik I, Shin S, Kwak T, Chang H. Yet Another Automated Gleason Grading System (YAAGGS) by weakly supervised deep learning. *NPJ Digit Med* 2021;4:99.
70. Luchini C, Pea A, Scarpa A. Artificial intelligence in oncology: current applications and future perspectives. *Br J Cancer* 2022;126:4–9.
71. Pantanowitz L, Mehra R, Kunju LP. AI reality check when evaluating difficult to grade prostate cancers. *Virchows Archiv* 2021;478:617–8.
72. College of American Pathologists. How to validate AI algorithms in anatomic pathology. [Online]. [?] [cited 2023 June 28]. Available from:<https://www.cap.org/member-resources/clinical-informatics-resources/how-to-validate-ai-algorithms-in-anatomic-pathology>
73. Evans AJ, Brown RW, Bui MM, Chlipala EA, Lacchetti C, Milner DA et al. Validating whole slide imaging systems for diagnostic purposes in pathology: Guideline update from the College of American Pathologists in collaboration with the American Society for Clinical Pathology and the Association for Pathology Informatics. *Arch Pathol Lab Med* 2022;146(4):440–50.