



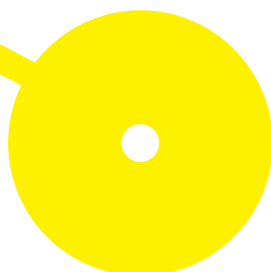
MESTRADO

TÉCNICAS AVANÇADAS DE IMAGEM EM RADIOLOGIA

Utilização do Estudo Dinâmico com Contraste Semiquantitativo e do Coeficiente de Difusão Aparente na Avaliação do Carcinoma Prostático

Ana Mendes Magalhães

10/2022





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**



**Utilização do Estudo Dinâmico com Contraste Semiquantitativo e do Coeficiente de Difusão
Aparente na Avaliação do Carcinoma Prostático**

Autor

Ana Filipa Mendes Magalhães

Orientador(es)

Orientador: Professor Doutor Nuno Adubeiro

Professor Adjunto/Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Coorientador: Mestre José Manuel Pereira

Professor Adjunto/Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Supervisor no Centro Hospitalar e Universitário do Porto: Dr. Davide Freitas

Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica /Centro Hospitalar Universitário do Porto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Técnicas Avançadas de Imagem em Radiologia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Aos meus orientadores Professor Doutor Nuno Adubeiro pela orientação, assertividade e crítica na realização desde estudo, desde a sua projeção à sua concretização e Professor José Manuel Pereira pela orientação e crítica na elaboração desta dissertação.

Ao Dr. Davide Freitas pela disponibilidade, paciência e orientação na recolha de dados e análise das imagens e também pela sua orientação científica e crítica na elaboração deste trabalho.

Ao Diretor do Departamento do Centro Imagiológico de Diagnóstico e Intervenção (CIDI) do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, médico neurorradiologista, Dr. João Xavier, por permitir acesso aos dados necessários ao desenvolvimento da presente dissertação.

Aos meus colegas de mestrado, pelo apoio e companheirismo. À Marina pelo alento, companheirismo e partilha de experiências profissionais.

Um agradecimento especial aos meus pais e ao Bruno por toda a paciência, apoio e suporte.

Resumo

A Ressonância Magnética Multiparamétrica (RMMP) é um método de imagem amplamente utilizado no estudo do carcinoma da próstata (CAP). A combinação de imagens anatômicas ponderadas em T1 e T2 com técnicas funcionais como a imagem ponderada em Difusão (*Diffusion-Weighted Imaging* -DWI) e o estudo dinâmico com contraste (*Dynamic Contrast Enhanced* -DCE) permitem identificar e localizar lesões suspeitas de CAP, bem como auxiliar no diagnóstico diferencial de patologias benignas. O coeficiente de difusão aparente (*Apparent Diffusion Coefficient* -ADC) apresenta um enorme potencial enquanto biomarcador na diferenciação entre CAP e tecido normal. O DCE, através da análise semiquantitativa, mostra-se também, promissor nessa diferenciação.

O objetivo geral deste estudo foi avaliar o papel do DCE e DWI no estudo do carcinoma prostático com particular enfoque na avaliação da performance diagnóstica das métricas da DWI monoexponencial e DCE semiquantitativa na diferenciação entre tumores e tecido normal.

Para o efeito foi realizado um estudo retrospectivo, que incluiu 88 doentes com diagnóstico de CAP confirmado histologicamente a partir de amostras colhidas por biópsia e/ou prostatectomia radical. Para análise da DWI foram utilizados dois métodos de delimitação da região de interesse ((ROI - *Region of interest*). O primeiro delimitando a margem da lesão e o segundo com tamanho fixo de 20 mm² aplicada à área central da lesão, ambas utilizando a imagem de DWI do valor de b 2000 s/mm² como referência. Para o tecido normal foi definido uma ROI de forma manual num único corte com tamanho fixo de 20 mm². Foram calculados os valores de ADC mínimo, médio e máximo para cada lesão, assim como para o tecido normal. Para análise do DCE foi utilizada uma ROI com tamanho compreendido entre 20-21mm² no local da lesão previamente identificada no estudo de DWI e T2w e colocada também uma ROI de tamanho idêntico no tecido normal. Foram extraídos os parâmetros semiquantitativos de tempo até ao pico (*Time to peak* - TTP), taxa de *wash-in* (*wash-in rate* - WIR) e taxa de *wash-out* (*wash-out rate* - WOR).

Foi realizada a análise estatística das métricas do ADC e DCE. As curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e a respetiva área sob a curva (AUC - *area under the curve*) foram estimadas para cada métrica da DWI e DCE para diferenciar CAP de tecido normal. Na DWI em ambos os métodos de delimitação da ROI, os valores de ADC foram inferiores no CAP comparativamente com o tecido normal. O método de ROI de tamanho fixo apresentou globalmente melhor desempenho tendo sido o ADC máximo a métrica com maior performance global com uma AUC de 100%, e acurácia de 100%, para um valor de *cutoff* de 0,848x10⁻³ s/mm². Na análise do DCE, o parâmetro TTP, apresentou a melhor AUC (71,8%), com sensibilidade, especificidade e acurácia de 79,5%, 58% e 68,8%, respetivamente, com um valor de *cutoff* de 130,4s.

O ADC apresenta um enorme potencial na diferenciação entre tecido normal e maligno, sendo que a metodologia de definição da ROI para medição dos valores de ADC influencia a performance global do modelo. Por outro lado a análise semiquantitativa do DCE utilizando o TTP como referência, apresenta um papel mais modesto nessa diferenciação.

Palavras-chave: ressonância magnética multiparamétrica; imagem ponderada em difusão; estudo dinâmico com contraste; coeficiente de difusão aparente; carcinoma da próstata.

Abstract

Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (mpMRI) is a widely used imaging method in the study of prostate carcinoma (PCa). The combination of T1 and T2 weighted (w) anatomical images with functional techniques such as Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and Dynamic Contrast Enhanced (DCE) allows the identification and localization of lesions suspicious for PCa, as well as assisting in the differential diagnosis of benign pathologies. The Apparent Diffusion Coefficient (ADC) presents an enormous potential as a biomarker in the differentiation between PCa and normal tissue. The DCE, through semiquantitative analysis, also shows promise in this differentiation.

The overall objective of this study was to evaluate the role of DCE and DWI in the study of prostate carcinoma with particular focus on the evaluation of the diagnostic performance of monoexponential DWI and semiquantitative DCE metrics in the differentiation between tumors and normal tissue.

For this purpose, a retrospective study was carried out, including 88 patients with histologically confirmed diagnosis of PCa from samples collected by biopsy and/or radical prostatectomy. Two methods of delineation of the region of interest (ROI) were used for DWI analysis. The first one delimiting of the lesion margin and the second one with a fixed size of 20 mm² applied to the central area of the lesion, both using the DWI with value of b 2000 s/mm² as reference. For normal tissue a ROI was manually defined in a single slice with a fixed size of 20 mm². Minimum, mean and maximum ADC values were calculated for each lesion as well as for the normal tissue. For DCE analysis, an ROI ranging in size from 20–21mm² was used at the lesion site previously identified in the DWI and T2w study and an ROI of identical size was also placed in the normal tissue. The semi-quantitative parameters of time to peak (TTP), wash-in rate (WIR) and wash-out rate (WOR) were extracted.

Statistical analysis of ADC and DCE metrics was performed. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and the respective area under the curve (AUC) were estimated for each metric of DWI and DCE to differentiate PCa from normal tissue. In DWI in both ROI delineation methods, ADC values were lower in PCa compared to normal tissue. The fixed size ROI method showed overall better performance with the maximum ADC being the metric with the highest overall performance with an AUC of 100%, and accuracy of 100%, for a cutoff value of 0.848x10⁻³ s/mm². In the DCE analysis, the TTP parameter showed the best AUC (71.8%), with sensitivity, specificity and accuracy of 79.5%, 58% and 68.8%, respectively, with a cutoff value of 130.4s.

ADC presents an enormous potential in the differentiation between normal and malignant tissue, and the methodology for defining the ROI for measuring the ADC values influences the global performance of the model. On the other hand, the semi-quantitative analysis of DCE using TTP as reference, presents a more modest role in this differentiation.

Keywords: Multiparametric magnetic resonance imaging; diffusion-weighted imaging; dynamic contrast-enhanced; apparent diffusion coefficient; prostate carcinoma.

Índice

Lista de siglas e abreviaturas.....	VII
Índice de figuras	IX
Índice de tabelas.....	X
1. Introdução.....	1
Parte I.....	3
1. Anatomia da Próstata – Estrutura e morfologia.....	4
1.1. Patologias da Próstata.....	7
1.1.1. Patologias Benignas	7
1.1.2. Carcinoma da próstata.....	8
1.2. Métodos de detecção, diagnóstico e análise de Patologias da Próstata.....	10
2. Imagem de perfusão – aspetos globais.....	12
3. Imagem ponderada em Difusão – aspetos globais.....	16
4. Aplicação da Ressonância Magnética no estudo da Próstata.....	19
4.1. Imagem por RM: considerações técnicas e clínicas.....	19
4.2. Interpretação da imagem por RM da próstata normal e patológica.....	23
5. DCE aplicado ao estudo da Próstata.....	28
6. DWI aplicado ao Estudo da Próstata.....	34
Parte II.....	39
1. Objetivos.....	40
2. Participante e métodos.....	41
2.1. Tipo de estudo.....	41
2.2. Participantes.....	41
2.3. Variáveis em estudo.....	41
2.4. Equipamento e protocolo de aquisição.....	42
2.5. Análise de Imagem.....	42
2.6. Tratamento dos dados.....	46
3. Resultados.....	47
3.1. Caracterização da amostra.....	47
3.2. Resultados da Difusão.....	48
3.3. Resultados do DCE.....	53
4. Discussão.....	57
5. Conclusão.....	67

Referências Bibliográficas.....	68
Anexos.....	79

Lista de siglas e abreviaturas

2D – bidimensional

3D – tridimensional

ADC- coeficiente de difusão aparente

APT – *amide proton transfer*

ASL – *arterial spin labeling*

AUC- área sob a curva

b – fator de ponderação à difusão

BGE – biópsia guiada por ecografia

CAP- carcinoma da próstata

CAPCS – carcinoma da próstata clinicamente significativa

cc – centímetro cúbico

CHUPorto – Centro Hospitalar Universitário do Porto

cm – centímetros

DCE – *dynamic contrast enhanced*

DGE – *dynamic glucose-enhanced*

DKI – difusão por curtose

DRE – toque retal

DSC – *dynamic susceptibility contrast*

DWI – imagem ponderada em difusão

EPI – imagem ecoplanar

ESUR – European Society of Urogenital Radiology

FOV – campo de visão

FSE – *fast spin echo*

g – gramas

GBCA – agente de contraste à base de gadolínio

GC – glândula central

GRAPPA – *generalized autocalibrating partially parallel acquisition*

GRE – gradiente eco

GS – *gleason score*

HBP – hiperplasia benigna da próstata

IS – intensidade de sinal

IVIM – movimento incoerente intravoxel

ml – mililitro

mm – milímetros
mmol – milimol
NEX – número de excitações
ng – nanograma
NIP – neoplasia intraepitelial prostática
PI-RADS – *prostate imaging and reporting data system*
PSA – antigénio específico da próstata
RF – radiofrequência
RM – ressonância magnética
RMMP – ressonância magnética multiparamétrica
ROI – região de interesse
R_rmax – realce relativo máximo
RSR – relação sinal-ruído
s – segundos
SE – *spin echo*
SENSE – *sensitivity encoding*
SS – *single shot*
STUI – sintomas do trato urinário inferior
T – tesla
T₀ – tempo inicial
T_{1w} – ponderada em T₁
T_{2w} – ponderada em T₂
TE – tempo de eco
TR – tempo de repetição
TSE – *turbo spin eco*
TTP – tempo até ao pico
WIR – taxa de *wash-in*
WOR – taxa de *wash-out*
ZC – zona central
ZP – zona periférica
ZT – zona de transição

Índice de figuras

Figura 1 – Ilustração da anatomia prostática, secção medio-sagital.....	5
Figura 2 – Esquema representativo da anatomia zonal da próstata. (a) secção medio-sagital, (b) secção transversal.....	6
Figura 3 – Padrão de Gleason.....	9
Figura 4 – Curvas de realce de intensidade ao longo do tempo no Estudo Dinâmico com Contraste.....	13
Figura 5 – Parâmetros semiquantitativos do Estudo Dinâmico com Contraste.....	14
Figura 6 – Sequência spin echo ponderada por difusão.....	17
Figura 7 – Classificação Prostate Imaging Reporting and Data System em função da zona prostática e ponderação.....	20
Figura 8 – Anatomia normal da próstata por Ressonância Magnética.....	23
Figura 9 – Imagens de ressonância magnética multiparamétrica da próstata de paciente com lesão com Gleason Score 7 (3+4) na zona de transição.....	25
Figura 10 – Imagens de ressonância magnética multiparamétrica da próstata de paciente com lesão Gleason Score 7 (4+3) na zona periférica.....	25
Figura 11 – Patologias benignas que imitam o carcinoma da próstata em imagens ponderadas em T2.....	26
Figura 12 – Estudo dinâmico com contraste, análise qualitativa.....	31
Figura 13 – Imagem ponderada em difusão adquirida com valor de b de 50, 1000 e 1400 s/mm ² (a - c) e correspondente mapa de coeficiente de difusão aparente (d) de uma próstata normal.....	36
Figura 14 – Primeiro método de delimitação da lesão para análise da imagem ponderada em difusão.....	44
Figura 15 – Segundo método de delimitação da lesão para análise da imagem ponderada em difusão.....	44
Figura 16 – Método de delimitação da lesão no estudo dinâmico com contraste.....	45
Figura 17 – Diagramas de caixa do carcinoma da próstata e tecido normal para o primeiro método de delimitação da região de interesse circundando a área hiperintensa da lesão.....	51
Figura 18 – Diagramas de caixa do carcinoma da próstata e tecido normal para o segundo método de delimitação da região de interesse com tamanho fixo de 20 mm ² aplicada à área central da lesão.....	52
Figura 19 – Diagrama de caixa do parâmetro tempo até ao pico para o carcinoma da próstata e tecido normal.....	55

Índice de tabelas

Tabela 1. Tabela resumo da composição histológica e origem embrionária das várias regiões da glândula prostática.....	6
Tabela 2. Parâmetros técnicos mínimos necessários para ressonância magnética multiparamétrica da próstata de acordo com o Prostate Imaging Reporting and Data System versão 2.1 para intensidades de campo de 3Tesla.....	22
Tabela 3. Requisitos mínimos da sequência do estudo dinâmico com contraste para ressonância magnética multiparamétrica da próstata de acordo com o Prostate Imaging Reporting and Data System versão 2.1.....	29
Tabela 4. Requisitos mínimos da sequência de imagem ponderada em difusão com imagem ecoplanar para ressonância magnética multiparamétrica da próstata, de acordo com o Prostate Imaging Reporting and Data System versão 2.1.	35
Tabela 5. Parâmetros das sequências de imagem ponderada em difusão e estudo dinâmico com contraste do protocolo base de ressonância magnética multiparamétrica da próstata utilizado no estudo.....	42
Tabela 6. Características dos participantes no estudo.....	47
Tabela 7. Comparação dos valores do coeficiente de difusão aparente no carcinoma da próstata e no tecido normal para os dois métodos de análise da difusão.....	48
Tabela 8. Comparação dos dois métodos de delimitação da região de interesse para análise do coeficiente de difusão aparente do carcinoma da próstata.....	49
Tabela 9. Valores de Coeficiente de Difusão Aparente por Gleason Score.....	49
Tabela 10. Análise da curva ROC por método de delimitação da região de interesse na análise da difusão para discriminar carcinoma da próstata de tecido normal.	50
Tabela 11. Classificação do tipo de curva intensidade-tempo do estudo dinâmico com contraste por Gleason Score.....	53
Tabela 12. Valores dos parâmetros semiquantitativos da análise do estudo dinâmico com contraste para o carcinoma da próstata e tecido normal.....	54
Tabela 13. Comparação entre os valores da análise do estudo dinâmico com contraste semiquantitativo para carcinoma da próstata e tecido normal.....	55

1. Introdução

O carcinoma da próstata (CAP) é a segunda neoplasia mais frequente no sexo masculino e a quinta causa de morte oncológica no homem (1). O diagnóstico precoce e avaliação do prognóstico de CAP é importante para melhorar a qualidade de vida e diminuir a mortalidade(2).

Atualmente o diagnóstico de CAP baseia-se na combinação da determinação sérica do antígeno específico da próstata (*Prostate Specific Antigene* – PSA), toque retal e análise histopatológica de biópsia prostática guiada por ecografia (BGE), geralmente por via transretal (2–4). Contudo, a determinação sérica do PSA tem baixa especificidade e a biópsia prostática apresenta uma taxa de falsos-negativos estimada entre 30 a 45%, podendo falhar sobretudo na detecção de tumores localizados na região anterior da próstata(5). O *Gleason Score* (GS), sistema de avaliação baseado na aparência celular do tumor, utilizado no prognóstico do mesmo, também pode ser subestimado quando comparado com o estudo anatomopatológico das peças de prostatectomia (6).

O recurso à Ressonância Magnética (RM) para avaliação clínica da próstata tem sido amplamente estudado e é atualmente o método de imagem mais utilizado para a detecção e localização de lesões na próstata, pois pode fornecer informações sobre as alterações morfológicas, metabólicas e celulares da próstata, além de caracterizar a vascularização tecidual e correlacioná-la com a agressividade do tumor (3,7,8).

A ressonância magnética multiparamétrica (RMMP) através da combinação de sequências morfológicas [imagem ponderada em T1 (T1w) e imagem ponderada em T2 (T2w)] e sequências funcionais [imagem ponderada em difusão (DWI) e estudo dinâmico com contraste (DCE)], permite identificar e localizar lesões suspeitas, discriminar carcinomas da próstata clinicamente significativos (CAPCS) de carcinomas clinicamente insignificantes, bem como auxiliar no diagnóstico diferencial de patologias benignas, evitando complicações associadas ao sobretratamento desnecessário (3,8–11).

As *guidelines* atuais para estudo da próstata recomendam o uso de sequências T1w e T2w e consideram as imagens T2w e DWI como sequências dominantes para detecção de lesões na Zona de transição (ZT) e Zona periférica (ZP) respectivamente. O papel do DCE permanece limitado não estando firmemente estabelecido o seu valor agregado (12–14). Se por um lado a DWI permite avaliar a microestrutura do tecido refletindo a sua celularidade, acrescentando especificidade à caracterização da lesão, por outro, o DCE relaciona-se com a angiogênese e aumenta a sensibilidade na detecção de CAP (9,12).

A DWI, através do coeficiente de difusão aparente (*Apparent Diffusion Coefficient* – ADC), pode auxiliar na diferenciação de tecidos prostáticos (maligno *versus* normal). Os valores de ADC são normalmente inversamente proporcionais ao GS e o valor médio de ADC é significativamente menor no CAP comparativamente com o tecido prostático normal (12,15).

O DCE, através da análise semiquantitativa, permite determinar um conjunto de parâmetros baseados na dinâmica do agente de contraste e deve ser sempre correlacionado com os achados em T2w e DWI. A avaliação semiquantitativa do DCE mostra-se promissora na diferenciação entre tecido normal e tecido tumoral bem como na discriminação de CAPCS e CAP clinicamente insignificante (9,12,16). Os parâmetros semiquantitativos podem ser utilizados para esta diferenciação, sendo que o tempo até ao pico (*Time to peak* - TTP), taxa de *wash-in* (*Wash-in rate* - WIR) e taxa de *wash-out* (*wash-out rate* - WOR) são os parâmetros com maior precisão relacionados com o GS do tumor. No entanto, não existe um consenso sobre qual o parâmetro semiquantitativo ótimo para discriminar CAP de tecido normal (17-19).

A utilização destas métricas da DWI e DCE, enquanto biomarcadores, poderão contribuir no auxílio para o diagnóstico do CAP. Nesse contexto, a realização deste trabalho de investigação tem como objetivo principal avaliar o papel da DWI e DCE no estudo do carcinoma prostático.

Foram definidos como objetivos específicos: a) apresentar o papel da RM no estudo prostático; b) enquadrar os aspetos técnicos essenciais da DWI e DCE; c) avaliar a performance diagnóstica das métricas da DWI monoexponencial e DCE semiquantitativa na diferenciação entre o carcinoma prostático e o tecido normal.

Este trabalho surge no âmbito da dissertação de Mestrado em Técnicas Avançadas de Imagem em Radiologia pela Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto e intitula-se "Utilização do Estudo Dinâmico com Contraste Semiquantitativo e Coeficiente de Difusão Aparente na avaliação do Tecido Prostático".

A presente dissertação encontra-se organizada em duas partes principais para uma melhor compreensão e leitura.

A Parte I, corresponde ao enquadramento teórico do tema e subdivide-se em 6 capítulos: O capítulo 1 aborda a anatomofisiologia da próstata, patologias mais frequentes com destaque para o CAP e os métodos de deteção, diagnóstico e análise de patologias da próstata; o capítulo 2 aborda aspetos globais da imagem de perfusão; o capítulo 3 discorre sobre os aspetos gerais da imagem ponderada em difusão; no capítulo 4 é efetuada uma revisão do atual estado da arte da RM no estudo da próstata; o capítulo 5 descreve o papel do DCE aplicado ao estudo da próstata e por último o capítulo 6 relata o papel da DWI aplicada ao estudo da próstata.

Na Parte II, é apresentado o trabalho de campo, com os objetivos do estudo (capítulo 1), a metodologia utilizada (capítulo 2), resultados relativos ao estudo de investigação (capítulo 3) e por fim uma discussão integrada, onde se correlacionam os resultados obtidos com os estudos já realizados e literatura disponível. Por fim é apresentada uma conclusão final do trabalho onde são mencionados os principais achados e sugestões de estudos futuros.

Parte I

1. Anatomia e morfologia da Próstata

A Próstata é a maior glândula acessória do sistema reprodutor masculino e envolve a uretra prostática. Apresenta uma consistência firme e o seu volume, num adulto saudável, é de cerca de 15 a 20 cm³ podendo contudo variar com a idade do paciente (20–22).

Topograficamente, a próstata localiza-se na pelve inferior, posterior à sínfise púbica, inferior à bexiga e vesículas seminais e anterior à ampola rectal (*Cf. figura 1*), através da qual pode ser palpada (20,21).

Apresenta uma base ou face vesical que está intimamente relacionada com o colo vesical, superiormente, e um ápex na região inferior, limitado pelo diafragma urogenital (20). A face anterior é separada da sínfise púbica pela gordura retroperitoneal, a face posterior relaciona-se, intimamente com a superfície anterior da ampola rectal e as faces inferolaterais relacionam-se com o músculo elevador do ânus (21).

A glândula prostática encontra-se dentro de uma pequena cápsula designada de cápsula fibrosa, a qual é densa e neurovascular, incorpora o plexo prostático venoso e nervoso e é circundada pela fáscia visceral da pelve. Esta fáscia forma uma bainha prostática fibrosa de espessura fina, anteriormente, e de espessura densa na região posterior onde se funde ao septo retovesical (20,22).

Histologicamente, cerca de dois terços da glândula é constituída por tecido glandular e um terço por tecido fibromuscular (20,23).

As secreções da próstata, juntamente com as secreções das vesículas seminais, as quais chegam à uretra prostática através dos ductos ejaculatórios, contribuem para a formação do sémen. O fluído secretado pela próstata tem características alcalinas o que ajuda a neutralizar a acidez dos restantes fluídos seminais durante a ejaculação, permitindo a mobilidade e fertilidade dos espermatozoides (21,24).

O aporte sanguíneo da próstata é realizado pelos ramos das artérias vesical inferior, pudenda interna e retal média e o retorno venoso forma o plexo prostático venoso que drena para as veias ilíacas internas (22,25).

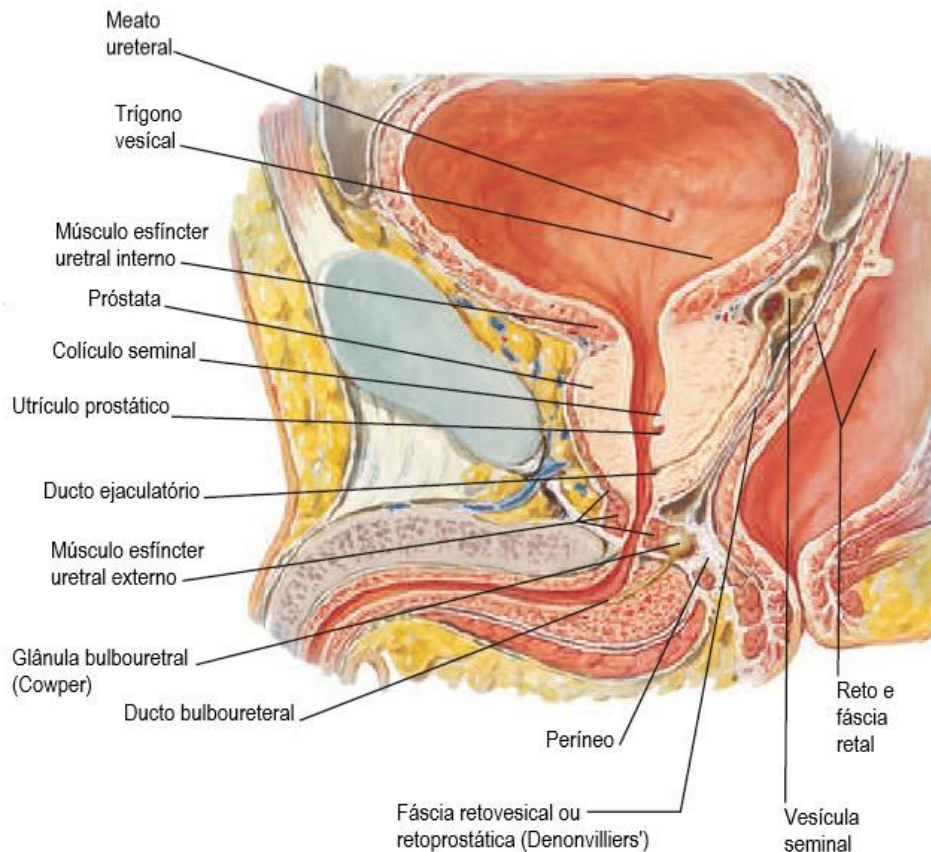


Figura 1 - Ilustração da anatomia prostática, secção medio-sagital. Adaptado de (26).

A próstata é dividida em quatro regiões, segundo o modelo anatómico de McNeal (Cf. figura 2): zona central (ZC), zona de transição (ZT), zona periférica (ZP) e estroma fibromuscular anterior (9,27).

A ZC que corresponde aproximadamente a 25% do tecido glandular, apresenta uma forma cônica invertida e localiza-se na base da próstata, estreitando-se até ao nível do *verumontanum*, envolvendo os ductos ejaculatórios (10,12,27). O *verumontanum* corresponde a uma prega longitudinal que forma um segmento elítico na uretra prostática, o qual corresponde ao ponto onde os ductos ejaculatórios entram na uretra. Esta área é considerada um ponto anatómico sensível devido à ausência de cápsula fibrosa a este nível (9,27).

A ZT representa, apenas, 5% do tecido glandular. Estende-se bilateralmente desde a base até à região superior do *verumontanum* e consiste em dois pequenos lóbulos de tecido glandular que envolvem a uretra prostática proximal. Esta zona é normalmente afetada pela hiperplasia benigna da próstata (HBP) e responsável por cerca de 20 a 30 % dos carcinomas (9,10,12,27,28).

A ZP corresponde à zona de maior área e contem cerca de 70% do tecido glandular. Inclui as faces laterais e posterior da glândula, circundando a ZC desde a base até ao ápex, envolvendo a porção distal da uretra. Cerca de 70 a 75% dos carcinomas têm origem na ZP (9,10,12,27,28).

O estroma fibromuscular é composto por elementos fibromusculares, não contendo tecido glandular. Ocupa a área entre a ZP formando uma convexidade na superfície externa anterior da glândula prostática (9,10,12,27,28).

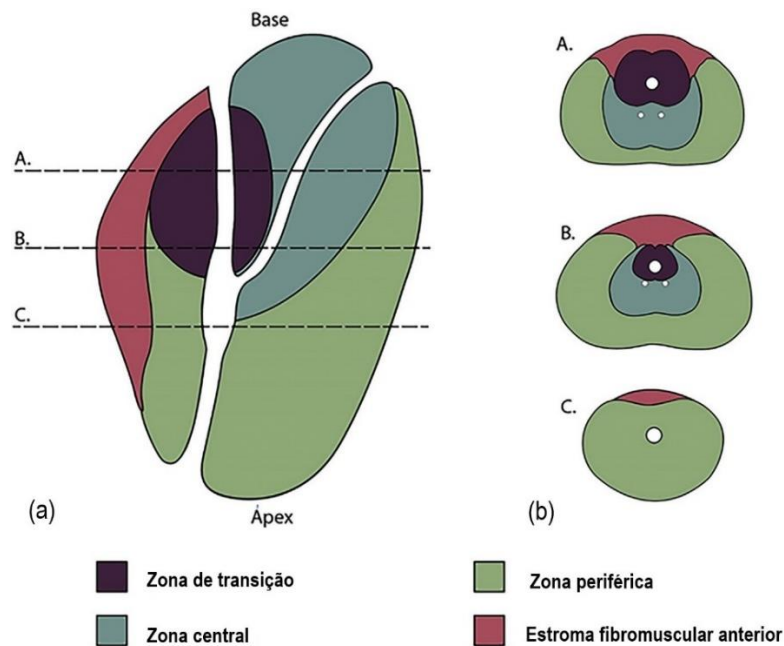


Figura 2 – Esquema representativo da anatomia zonal da próstata. (a) secção medio-sagital, (b) secção transversal. Adaptado de (29).

As zonas prostáticas derivam de diferentes origens embrionárias o que pode justificar a disparidade na incidência de patologias nas diferentes zonas da próstata (27). Esta informação encontra-se resumida na tabela 1.

Tabela 1. Tabela resumo da composição histológica e origem embrionária das várias regiões da glândula prostática. Adaptado de (27).

	ZONA CENTRAL	ZONA DE TRANSIÇÃO	ZONA PERIFÉRICA
VOLUME NORMAL DA PRÓSTATA (%)	25	5	70
ORIGEM EMBRIONÁRIA	Ducto de wofflian	<i>Sinus</i> urogenital	<i>Sinus</i> urogenital
EPITELIUM	Complexo, glândulas poligonais largas	Simples, glândulas redondas pequenas	Simples, glândulas redondas pequenas
ESTROMA	Compacto	Compacto	Solto
ORIGEM DE CAP (%)	5	25	70
HBP (%)	-	100	-

Abreviaturas: CAP – Carcinoma da próstata; HBP – Hiperplasia Benigna da próstata.

1.1. Patologias da Próstata

Na próstata, apesar de existir um leque relativamente alargado de patologias, algumas delas ganham maior relevância pela sua frequência e implicações clínicas para o doente. Dentro das patologias benignas destacam-se a prostatite e a HBP. Ao nível das patologias malignas o CAP é o tumor mais comum nos homens e uma importante causa de morbilidade e mortalidade(23,30).

1.1.1. Patologias Benignas

A inflamação da próstata, também designada por prostatite, afeta homens de todas as faixas etárias, com mais impacto na meia-idade. É definida como uma inflamação e aumento do volume da próstata e divide-se em várias categorias, de acordo com a causa da inflamação, padrão de reação do tecido e curso clínico (31).

Os sintomas mais comuns da prostatite são: sintomas do trato urinário inferior (STUI) como poliaquiúria; disúria; noctúria; diminuição da força do jato urinário; dificuldade em iniciar a micção; ejaculação dolorosa; hematúria e hematospermia; dor ou sensação de espasmos dos músculos da região entre o escroto e o ânus; dor rectal durante e após defecação(32).

Segundo o *National Institutes of Health* a prostatite é classificada em 4 categorias: prostatite bacteriana aguda (categoria I), prostatite bacteriana crónica (categoria II), prostatite crónica/síndrome da dor pélvica crónica (Categoria III) e prostatite assintomática (categoria IV) (32–34).

A prostatite bacteriana aguda é mais comum em homens jovens sexualmente ativos. Já a prostatite crónica/síndrome da dor pélvica crónica é a forma mais comum de prostatite (32,33,35).

A HBP é a patologia benigna da próstata mais frequente em homens com idade superior a 50 anos, tendo uma expressão de cerca de 90% na oitava década de vida (12,23,34). Esta patologia traduz-se por um aumento não maligno da próstata, provocado por hiperplasia estromal e glandular, formando nódulos, em resposta à testosterona, após a sua conversão em dihidrotestosterona (12,30,34). A próstata na presença de HBP, pode aumentar o seu peso três a cinco vezes (60 a 100g) (23).

Esta patologia afeta principalmente a ZT, podendo provocar compressão da uretra prostática, embora também possam ser encontrados nódulos de HBP exofíticos e extrusados na ZP e ZC (12,23).

A HBP é frequentemente acompanhada de STUI com um impacto significativo na qualidade de vida, podendo levar a complicações como hidronefrose, infeções recorrentes do trato urinário, hematúria e, em casos mais graves, comprometimento da função renal. Não é considerada uma patologia precursora de carcinoma(23,30,34).

A idade, função testicular diminuída, síndrome metabólica, história familiar de HBP, hipertensão, diabetes e obesidade são fatores de risco aumentados para HBP (34,36).

Atualmente, existem evidências que sugerem que muitos CAP são precedidos ou acompanhados por alteração pré-maligna das células luminiais conhecida como neoplasia intraepitelial prostática (NIP). Esta condição é caracterizada por displasia progressiva do epitélio prostático com alterações citológicas semelhantes às do adenocarcinoma da próstata. O que diferencia a NIP do adenocarcinoma é a integridade da membrana basal e a presença de células basais. Em 80% dos casos, o tecido biopsado para caracterização histológica contém NIP (23).

1.1.2. Carcinoma da próstata

O CAP é a segunda neoplasia maligna mais frequente em homens em todo o mundo e a quinta causa de morte por neoplasia (37). Com o avançar da idade é comum que os indivíduos desenvolvam células malignas associadas ao desenvolvimento do CAP. Estudos realizados baseados em autópsias demonstraram que o CAP apresenta uma incidência de cerca de 20% na faixa etária dos 50 anos e cerca de 70% na dos 70 e 80 anos, mesmo que não tenha tido manifestação clínica (4,23).

Fatores como a idade avançada, história familiar de CAP com risco aumentado em parentes de 1º grau e raça negra, são considerados fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento de CAP (4,38,39).

A maioria dos CAP são clinicamente silenciosos e, geralmente, os sintomas clínicos manifestam-se em estádios avançados da doença local ou metastática e incluem, entre outros: poliúria e dificuldade miccional, hematuria, hematospermia, impotência sexual e dores ósseas (associadas a metástases ósseas). Estes sintomas são também comuns em casos de HBP pelo que não é possível diferenciar doença benigna de carcinoma apenas pela sintomatologia (10,23,38).

Segundo a Organização Mundial de Saúde existem diferentes variantes histológicas de CAP, sendo que a mais frequente, representando 95% dos CAP, é o adenocarcinoma. Podem no entanto surgir outras variantes histológicas como sarcoma, carcinoma de pequenas células, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionais e outras histologias raras (38,40).

Quando não classificado histologicamente, o termo CAP refere-se ao adenocarcinoma prostático o qual corresponde a uma neoplasia maligna glandular, de fenótipo secretório ou luminal. Segundo o modelo de McNeal, o CAP surge aproximadamente em 70% dos casos na ZP da glândula, maioritariamente em localização posterior. Cerca de 7% podem surgir exclusivamente na ZT e os restantes em ambas as zonas ou em localização indeterminada (23,27,40).

O CAP apresenta características de multifocalidade a qual está presente em 80% dos casos, sendo que metade destes apresentam mais de dois nódulos com características heterogêneas (9).

O comportamento biológico dos carcinomas da próstata, permite classificar uma elevada percentagem como sendo clinicamente insignificantes e portanto indolentes e sem consequências, enquanto que outros são agressivos, de evolução rápida e fatais, classificados como clinicamente significantes (23,41).

A definição precisa de carcinoma da próstata clinicamente significante (CAPCS) vs insignificante é decisivo na definição da abordagem terapêutica, sendo mais invasiva ou apenas de vigilância ativa do doente. O CAP é classificado como insignificante baseado em três fatores prognósticos bem estabelecidos: (1) GS igual ou inferior a 6 sem presença de padrão de GS 4 ou 5; (2) doença confinada ao órgão, sem extensão extraprostática, invasão seminal ou de nódulos linfáticos; (3) volume do tumor menor que 0,5 cm³ (10).

O GS é um sistema de graduação desenvolvido para determinar a agressividade do tumor e foi validado como fator prognóstico fundamental para o CAP tanto para biópsia quanto para prostatectomia radical. De acordo com o padrão arquitetural do tumor na avaliação histológica, é atribuída uma pontuação que varia de 1 a 5 onde a pontuação mais baixa corresponde a um padrão com boa diferenciação celular e a pontuação mais elevada corresponde um padrão pouco diferenciado ou anaplásico (Cf. figura 3) (10,42,43).



Figura 3 - Padrão de Gleason. Adaptado de (40).

Dado que os tumores da próstata são frequentemente compostos por células cancerígenas com diferentes graus, são atribuídos dois graus para cada paciente. O grau primário corresponde às células que constituem a maior área do tumor e o grau secundário descreve as células da segunda maior área. O GS

resulta da soma das pontuações e varia entre 2 e 10. Como exemplo, um GS 3+4=7 significa que a maior área do tumor apresenta um padrão de *Gleason 3* e a segunda maior área tem um padrão de *Gleason 4*. Mas, no caso de um GS 4+3=7, esta neoplasia é mais agressiva que o exemplo anterior, dado que a maior área do tumor apresenta um padrão de *Gleason 4*. Quanto maior o GS maior a agressividade e probabilidade de proliferação da doença (10,42,44).

CAP com GS ≤ 6 são considerados de baixo grau e, portanto, não agressivos. GS 8, 9 e 10 classificam o CAP como sendo de alto grau. CAP com GS 7 são considerados de risco intermédio, no entanto, como já evidenciado um GS 3+4=7 tem melhor prognóstico que GS 4+3=7 (10,42).

1.2. Métodos de detecção, diagnóstico e análise de Patologias da Próstata

Conhecer a história clínica do doente é a primeira e mais importante ferramenta de avaliação e diagnóstico de patologias da próstata (36).

A suspeita clínica de patologia da próstata é estabelecida pelo recurso ao exame de toque retal (*Digital Rectal Exam* – DRE) e pela determinação sérica do PSA (4).

Achados suspeitos em qualquer um destes métodos conduzem à realização de exames mais específicos como a ecografia transretal e BGE por via transretal ou transperineal (2,3).

O DRE, de forma isolada, apresenta uma sensibilidade e especificidade abaixo dos 60% e apenas permite a deteção de tumores com volume superior a 0,2 ml. (3,9,39).

Níveis elevados de antígeno específico da próstata (*Prostate Specific Antigen* – PSA) (PSA > 4,0 ng/ml) indicam uma maior probabilidade de CAP podendo desencadear a necessidade de realização de biópsia. No entanto o PSA é considerado um marcador de órgão o que não o torna específico de CAP, podendo encontrar-se elevado em casos de prostatite, HBP ou outras condições não malignas. Por outro lado, os doentes com CAP podem apresentar valores normais de PSA (39,45). Assim, o PSA é considerado de baixa especificidade (32), no entanto, como variável independente, mostra-se um melhor preditor de carcinoma do que o DRE ou a ecografia transretal (39).

Como o tecido da HBP produz PSA, a medição precisa do volume da próstata por RM torna-se importante para permitir a correlação com o nível de PSA e calcular a densidade de PSA (PSA/volume da próstata) (12).

A ecografia transretal é o método de imagem mais utilizado quando existe um DRE suspeito e/ou PSA elevado permitindo avaliar o volume da glândula prostática e orientar biópsias. Devido à sua baixa sensibilidade e especificidade (40 e 50%) não permite detetar CAP de forma confiável, quando utilizada

de forma isolada (30,33). Assim, perante a suspeita de CAP, o diagnóstico é baseado na histopatologia de tecido prostático obtido por BGE por via transretal (39,46,47).

Embora a BGE seja o exame de primeira linha no diagnóstico de CAP, apresenta uma taxa de falsos-negativos de 17 a 21% (5). Salienta-se, ainda, as complicações pós-biópsia como dor, hematúria, hematospermia, retenção urinária e infecção, que são relatadas até 50% dos casos (45). As taxas de detecção de CAP da BGE por via transrectal ou transperineal, quando realizadas sem imagens prévias de RMMP, são comparáveis entre si, no entanto existem evidências que sugerem que a via transperineal reduz o risco de infecção (2).

O uso da RMMP da próstata está amplamente estudado e validado clinicamente para a detecção de CAP, diagnóstico, estadiamento local, avaliação de metástases ganglionares e avaliação tumoral local no caso de recorrência bioquímica (48).

Os avanços significativos de *hardware* e *software* têm permitido aquisição de imagens com tempos mais curtos, maior resolução espacial e a introdução de técnicas avançadas que permitem avaliar a celularidade e vascularização do tecido de forma não invasiva, melhorando a capacidade de diagnóstico da RMMP (3).

A RMMP, com a combinação de sequências morfológicas e funcionais permite a realização de biópsias dirigidas e apresenta uma maior taxa de detecção de CAPCS, permitindo diminuir o número de biópsias e a sobredeteção e sobretratamento de CAP clinicamente insignificante (3,9,10). A biópsia realizada com suporte da RM mostra-se indicada no diagnóstico de CAP em pacientes sem biópsia prévia e em pacientes com BGE prévia negativa. Assim, em caso de lesão suspeita em RM, a biópsia guiada por RM pode ser obtida por meio de orientação cognitiva (registro visual, traduzindo mentalmente as áreas alvo da RM para as imagens de ecografia em tempo real), *software* de fusão RM-ecografia ou biópsia *in-bore* (realizada dentro da *gantry*) (2,3,49).

A RM com ou sem biópsia direcionada, quando comparada à BGE standard, foi associada a um aumento de 57% na detecção de CAP clinicamente significativo e uma potencial diminuição de 33% no número de procedimentos de biópsia com redução significativa do número de amostras necessárias (50).

No capítulo 4 irá ser abordado com maior detalhe o papel da RM no estudo da próstata ao nível dos aspetos técnicos e clínicos associados.

2. Imagem de perfusão – aspetos globais

A perfusão, uma das características fisiológicas e fisiopatológicas mais importantes do tecido, pode ser investigada através da RM. As técnicas de RM têm-se mostrado competentes na avaliação da perfusão tecidual no cérebro e em outras partes do corpo (51,52).

O termo perfusão refere-se, normalmente, ao aporte de sangue ao nível dos capilares e é medido em unidades de mililitros por 100 gramas por minuto. A perfusão está intimamente relacionada com o fornecimento de oxigénio e outros nutrientes ao tecido, deste modo, alterações da perfusão podem ser indicativas de patologia (52).

Existem diferentes sequências de imagem ponderadas à perfusão que permitem obter parâmetros relacionados à perfusão através de meios exógenos de contraste (por exemplo, agente de contraste à base de gadolínio) e meios endógenos de contraste (por exemplo, moléculas de água ou sangue) (51).

Entre os meios exógenos de contraste existem as técnicas de contraste de suscetibilidade dinâmica (*Dynamic susceptibility contrast – DSC*), estudo dinâmico com contraste (*Dynamic contrast enhanced – DCE*) e realce dinâmico com glicose (*dynamic glucose-enhanced – DGE*). Para os meios de contraste endógenos existem as técnicas de marcação de spin arterial (*arterial spin labeling – ASL*) e transferência de prótons de amida (*amide proton transfer – APT*) (51,52).

A DSC envolve a injeção intravenosa rápida de um agente de contraste, sendo efetuada uma medição seriada da perda de sinal durante a passagem do contraste pelo tecido, utilizando imagens ponderadas em T2 ou T2*. A DGE é uma técnica ainda em estudo que revela potencial em equipamentos RM 7 tesla (T) e produz informação sobre a perfusão tumoral e consumo intracelular de glicose. A ASL utiliza a água arterial através da marcação magnética do sangue e não requer administração de contraste exógeno. A APT é uma técnica recente, também em estudo, que deteta proteínas móveis e peptídeos endógenos nos tecidos biológicos podendo diferenciar graus tumorais (51,52).

O DCE fornece informação sobre a anatomia e função dos tecidos, permite avaliar a vascularização e a perfusão através da cinética do contraste e tornou-se um método padrão em estudos de perfusão em muitas aplicações clínicas (por exemplo, rim, coração, mama e próstata) (53,54).

A cinética do contraste diz respeito à distribuição espacial e temporal do contraste e depende fortemente da perfusão tecidual, da permeabilidade do vaso e do volume do espaço extracelular extravascular (54).

O DCE baseia-se na injeção endovenosa de um agente de contraste exógeno, sendo adquiridas imagens T1w, dinamicamente, antes, durante e após a injeção em *bolus* desse agente de contraste. Os sinais hemodinâmicos do DCE dependem do tempo de recuperação T1 e aumentam devido ao efeito de encurtamento de T1 associado ao agente de contraste paramagnético (52–55). Uma boa injeção em *bolus*

pode ser conseguida utilizando um injetor automático com lavagem salina após o agente de contraste (56).

As sequências e parâmetros ideais para DCE dependem do órgão a estudar. Normalmente são utilizadas imagens T1w com aquisição dinâmica bidimensional (2D) ou tridimensional (3D), sendo que as sequências mais comuns são as 3D gradiente eco (GRE) devido à sua adaptabilidade em termos de resolução espacial e temporal e também ao facto de a aquisição volumétrica garantir um perfil de excitação homogéneo, melhorando a precisão do T1 arterial e tecidual (52,57).

O realce de contraste pode ser expresso de forma qualitativa, semiquantitativa ou quantitativa. A aquisição de imagens de DCE por RM varia, de acordo com o tipo de análise a realizar: se a análise for quantitativa devem ser adquiridas imagens T1w de linha de base seguidas de imagens T1w dinâmicas; se a análise for qualitativa ou semiquantitativa, imagens T1w dinâmicas são suficientes (54,55,57).

A análise qualitativa envolve a avaliação visual de uma área obviamente realçada e a avaliação subjetiva de curvas de realce de sinal num voxel ou região de interesse (ROI - *Region of interest*). O perfil temporal de realce pode ser classificado numa de três categorias qualitativas como demonstrado na figura 4 (54,55).

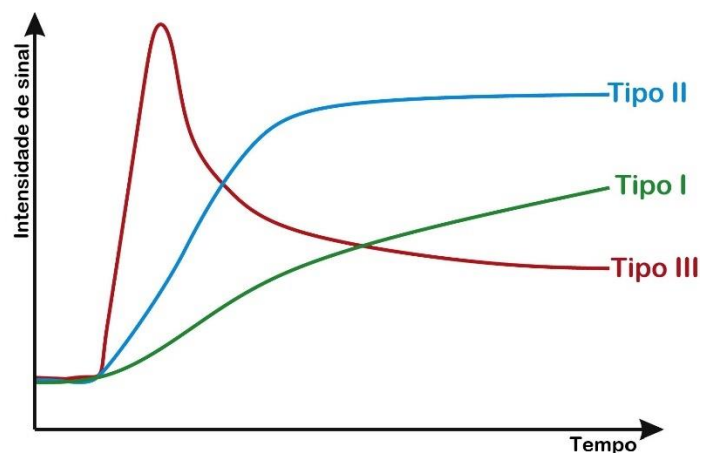


Figura 4 - Curvas de realce de intensidade ao longo do tempo no Estudo Dinâmico com Contraste. Adaptado de (58).

A caracterização de cada tipo de curva é a seguinte(54,57,58):

- Curva tipo I – apresenta realce lento e progressivo do contraste [aumento da intensidade de sinal (IS)] durante o tempo de aquisição (*wash-in*). Este tipo de curva é sugestivo de tecido saudável;
- Curva tipo II – apresenta captação de contraste inicial estável (aumento da IS) seguido por um realce relativamente constante (*platô*). Este tipo de curva corresponde a uma probabilidade intermédia de malignidade;

- Curva tipo III – apresenta um rápido aumento de contraste inicial (aumento da IS) seguida de diminuição de realce após o pico de intensidade de sinal ser alcançado (*wash-out*). Este tipo de curva é indicativo de malignidade.

Embora esta abordagem seja mais intuitiva, é propensa a erros dependentes da experiência e viés do observador e não fornece índices quantificáveis ou medidas de perfusão e permeabilidade tecidual. Além destes fatores, a análise qualitativa do padrão da curva também pode ser afetada pelo protocolo de aquisição, nomeadamente a resolução temporal. Portanto, outros métodos quantitativos são propostos para análise do DCE (54,57).

A análise semiquantitativa, também considerada uma análise sem modelo (não paramétrica) usa pontos de dados observados da curva de intensidade-tempo para derivar um ou mais índices numéricos simples, sem escala em unidades físicas. Esta análise descreve diretamente as características da curva de intensidade-tempo através de parâmetros de realce relativo, realce máximo, realce relativo máximo, tempo inicial (T0), TTP, taxa de aumento de pico, WIR, WOR, brevidade de realce e AUC. Estes parâmetros são úteis para fornecer comparações relativas entre os tecidos, no entanto, variabilidade no protocolo de aquisição, diferenças no *hardware*, volume de produto de contraste injetado, fluxo de injeção e frequência cardíaca do doente podem influenciar as comparações longitudinais entre doentes e instituições, o que torna a interpretação complexa pela falta de um modelo fisiológico que defina a maioria dos parâmetros (51,54,57). Na figura 5 são demonstrados alguns dos parâmetros semiquantitativos das curvas de intensidade-tempo do DCE.

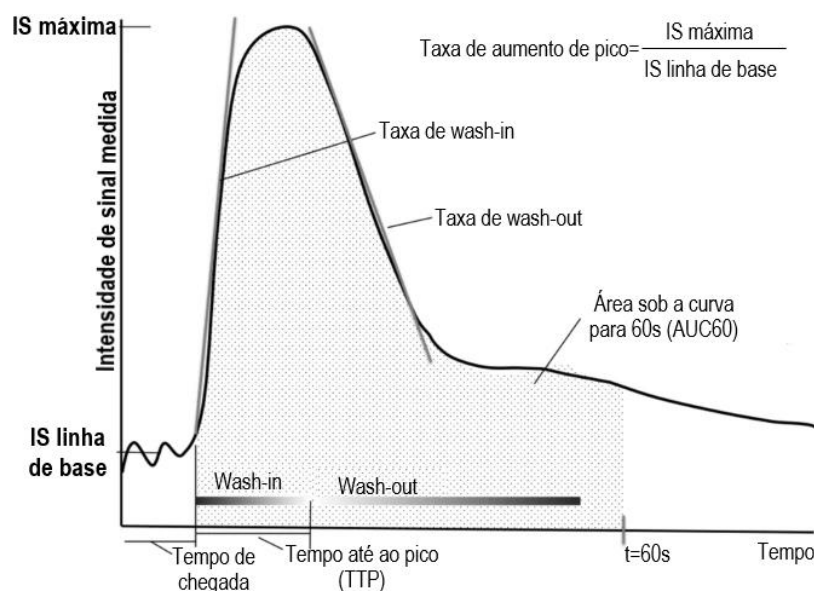


Figura 5 – Parâmetros semiquantitativos do Estudo Dinâmico com Contraste. IS – intensidade de sinal; t – tempo. Adaptado de (57).

A análise quantitativa ou baseada em modelo, envolve o cálculo de parâmetros de perfusão a partir da curva de intensidade de sinal ao longo do tempo e permite obter quatro parâmetros: k_{trans} , k_{ep} , V_e , V_p . O k_{trans} é a constante de transferência de volume ($10^{-3}/\text{min}$); O k_{ep} é a constante de taxa de refluxo inverso ($10^{-3}/\text{min}$); O V_e é definido como a fração de volume do espaço extracelular extravascular (10^{-3}); o V_p é definido como a fração de volume do plasma (10^{-3}) (51).

A análise quantitativa é utilizada principalmente na avaliação da permeabilidade de tumores da mama, próstata e cerebral (51).

A maior vantagem que se pode extrair da perfusão é o valor dos parâmetros quantitativos derivados das sequências que refletem a perfusão, permeabilidade e vascularização dos tecidos comparativamente com as sequências convencionais ponderadas em T1 com contraste. Revela-se, ainda, uma técnica mais robusta na avaliação do risco de tumor maligno ou benigno, na monitorização da resposta ao tratamento e na avaliação de recorrência da doença (51).

3. Imagem ponderada em Difusão – aspetos globais

A DWI é um método de geração de contraste de sinal baseado no movimento browniano. Este movimento designa o movimento aleatório de partículas suspensas num fluido ou gás. Quando aplicado à RM retrata o movimento aleatório e microscópico das moléculas de água nos tecidos biológicos. Este movimento, nos tecidos biológicos é influenciado pelas interações com as membranas celulares, macromoléculas, variações do tamanho do espaço extravascular, extracelular e o grau de densidade celular (59–62).

O grau de restrição à difusão de água no tecido biológico correlaciona-se inversamente com a celularidade do tecido, a integridade das membranas celulares e a viscosidade dos fluídos. Tecidos com estrutura celular densa, com muitas membranas celulares intactas, ou em fluídos com conteúdo altamente viscoso, o movimento dos prótons da água é restrito. Em contraste, áreas de baixa celularidade ou onde a membrana celular quebrou, apresentam uma menor restrição no movimento das moléculas de água (60,62,63).

A DWI está bem estabelecida para estudos cerebrais, apresenta um valor médico prático inegável em ambiente clínico e, quando aplicada a estudos de corpo, oferece boa sensibilidade para detetar lesões de densidade celular com diversas aplicações clínicas em imagens oncológicas (63,64).

A abordagem mais comum para tornar a RM sensível à difusão passa pela aplicação de dois gradientes de sensibilização de difusão bipolares a uma sequência *Spin-echo* (SE) T2w, antes e após os impulsos de refocalização de 180° (Cf. figura 6). O primeiro gradiente induz desfasamento dos *spins* dos prótons da água, o segundo gradiente é aplicado para reverter a desfasagem dos *spins*. Os *spins* de moléculas de água estáticas não sofrem desfasagem, enquanto que os *spins* em movimento exibem uma perda de fase, levando à perda de sinal em RM. Assim, a duração do gradiente, a amplitude e o intervalo entre os dois gradientes determinam o fator de ponderação da difusão, designado como “valor b” e é expresso em s/mm² (9,59,61,63).

As imagens ponderadas em difusão são normalmente baseadas em imagens *single shot* (SS) ecoplanar (*Echo planar imaging* – EPI) para reduzir o tempo total da aquisição, com relação sinal ruído (RSR) adequada. Os dados necessários para a reconstrução de imagem são amostrados após um único pulso de excitação de radiofrequência (RF) ou uma combinação de pulsos de RF de 90–180° (59). Apesar de existirem outras sequências que possam ser utilizadas, a SS EPI mostra-se a mais relevante dado que é relativamente insensível ao movimento macroscópico do paciente devido à leitura rápida dos dados de imagem (65,66).

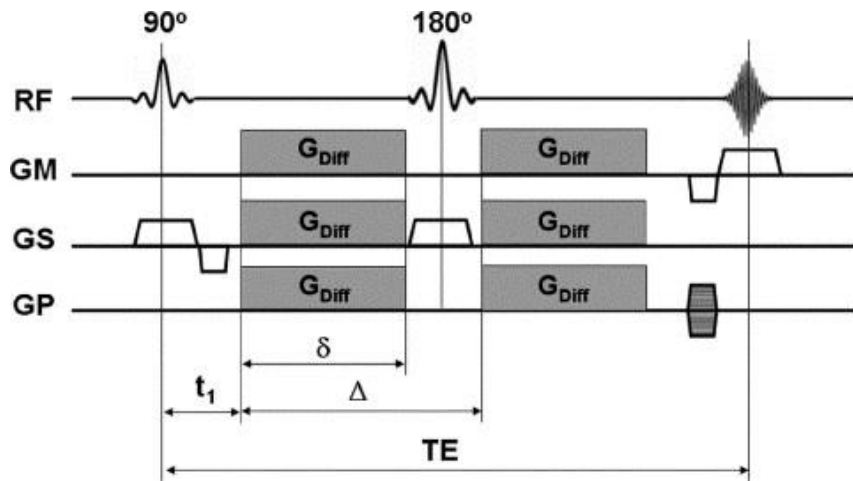


Figura 6 - Sequência spin echo ponderada por difusão: Gradientes de ponderação de difusão de força G_{Diff} , duração δ e espaçamento Δ são aplicados durante cada período de tempo de eco dividido por 2. RF - impulsos de radiofrequência; GS - gradiente de seleção de corte; GM - gradiente de codificação de frequência; GP - gradiente de codificação de fase; t_1 - tempo entre a aplicação do impulso de radiofrequência e a aplicação do primeiro gradiente; TE - tempo de eco. Adaptado de (59).

Embora sequências EPI apresentem vantagens ao nível do tempo de aquisição e RSR, existem alguns problemas relevantes na aplicação para estudos de corpo. A EPI é vulnerável a artefactos de suscetibilidade magnética, desvio químico, distorção geométrica e artefacto de Nyquist. Estratégias de redução da distorção geométrica passam pela aplicação de aquisições SS combinadas com técnicas de imagem paralela (*Sensitivity Encoding* - SENSE e a *Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition* - GRAPPA) reduzindo, assim, as etapas de codificação de fase. Artefactos de desvio químico, que deslocam o sinal da gordura vários pixéis do sinal da água na direção de codificação de fase, podem ser eliminados utilizando técnicas de supressão de gordura (65).

Em DWI com altos valores de b (por exemplo, $b800 - b1000 \text{ s/mm}^2$), geralmente, o sinal de tecidos é suprimido, permanecendo apenas o sinal de estruturas altamente celulares, como os tumores malignos, mas também estruturas anatómicas normais como os nervos e tecidos linfáticos (63).

A DWI fornece informação qualitativa e quantitativa sobre as propriedades de difusão e adiciona informação funcional ao exame de RM. A avaliação qualitativa é realizada através da análise visual das imagens de difusão assim como do mapa de ADC. A avaliação quantitativa é efetuada através da quantificação do ADC com medição direta no respetivo mapa ou através da medição da IS das imagens de difusão (62). O ADC mostra o grau de atenuação do sinal obtido através do somatório de imagens de difusão adquiridas com dois ou mais valores b e é calculado através da seguinte equação:

Equação 1

$$ADC = [\ln (IS_2 / IS_1)] / (b_1 - b_2)$$

onde b é o valor da ponderação em difusão e IS_1 e IS_2 os valores da IS das respectivas imagens dos valores de b (67).

A IS na DWI não corresponde a um sinal puro de difusão sendo influenciada, principalmente pelo relaxamento de T2 e difusão. Assim um baixo valor de b é o fator que mais contribui para o relaxamento T2 e, portanto, um valor de b mais elevado é recomendado para obter uma maior ponderação em difusão (67).

O cálculo do valor de ADC é tipicamente realizado utilizando o modelo monoexponencial do sinal de difusão em diferentes valores de b , assumindo uma difusão gaussiana. À medida que o valor de b aumenta, ocorre um decaimento linear da IS da difusão logarítmica natural e a inclinação desta linha é o valor de ADC que é expresso em unidades de s/mm^2 . Este parâmetro quantitativo mostra-se útil na distinção de lesões benignas e malignas (63). Assim, tecidos com alta celularidade, onde o movimento da água será restrito, apresentam baixo ADC e tecidos com baixa celularidade terão alto ADC (63,68).

Este cálculo padrão de ADC usando o modelo monoexponencial simples entre os valores de b e o sinal da RM não leva em conta todo o comportamento dos tecidos. Outras técnicas de difusão da água, como o movimento incoerente intravoxel (*Intravoxel Incoherent Motion* – IVIM) e imagem de difusão por curtose (*Diffusion Kurtosis Imaging* – DKI) poderão refletir melhor a complexidade subjacente e estender o potencial quantitativo da difusão (61,68).

As vantagens da DWI assentam no facto de ser uma técnica não invasiva com aquisição relativamente rápida e, portanto, de fácil incorporação em qualquer protocolo clínico de RM. Fornece um mecanismo de contraste adicional para complementar as sequências ponderadas em T1 e T2 de rotina e, como não requer a administração de agentes exógenos de contraste, torna-se uma técnica segura sem riscos associados (61,63).

4. Aplicação da Ressonância Magnética no estudo da Próstata

A utilização da RM da próstata está amplamente estudada e validada clinicamente para detecção de CAP, diagnóstico, estadiamento local, avaliação de metástases ganglionares e avaliação tumoral local no caso de recorrência bioquímica (48).

O sucesso da RM para detecção e localização de forma confiável, estadiamento e acompanhamento de CAP assenta na qualidade da imagem. No entanto, esta está dependente de vários fatores, nomeadamente a variabilidade de equipamentos de RM disponíveis, *software* e experiência dos profissionais envolvidos. Assim, por forma a reduzir a variabilidade e aumentar a qualidade é importante a implementação de protocolos de aquisição otimizados (69).

4.1. Imagem por RM: considerações técnicas e clínicas

Atualmente, o protocolo de RM convencional para o estudo da próstata combina imagens anatómicas (T1w e T2w) com técnicas de RM funcional como a DWI e o DCE, designando-a de ressonância magnética multiparamétrica da próstata (13,48,53).

O protocolo de aquisição deve ser sempre adaptado à especificidade do doente, questões clínicas a esclarecer e às características do equipamento. O correto desempenho da RMMP da próstata está dependente de aspetos relacionados com a intensidade de campo, tipo de antena ou parâmetros das sequências (12).

Com o objetivo de padronizar a terminologia e os critérios de interpretação e notificação de RMMP da próstata em doentes com suspeita de CAPCS (definido, neste modelo, como $GS \geq 7$, volume $> 0,5 \text{ cm}^3$ e/ou extensão extraprostática) e proporcionar uma melhor abordagem diagnóstica, a *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) estabeleceu um conjunto de diretrizes para aquisição, interpretação e relatório estruturado de RM da próstata conhecido como *Prostate Imaging and Reporting Data System* (PI-RADS). Criado em 2012 e revisto, pela última vez em 2019 (versão 2.1), é um dos principais responsáveis pelo aumento da adoção da RM prostática na prática clínica (3,53,70).

Os objetivos específicos do PI-RADS são (12,13):

- Estabelecer parâmetros técnicos mínimos aceitáveis para a RMMP;
- Padronizar e simplificar o conteúdo e a estrutura do relatório de radiologia;
- Reduzir a variabilidade interobservador na interpretação da lesão;
- Melhorar a comunicação com os urologistas;
- Facilitar a gestão clínica e otimizar a indicação de biópsia alvo.

De um modo geral, o PI-RADS atribui uma pontuação para lesões da próstata utilizando uma escala de 1 a 5 pontos, com base na probabilidade de os achados nas imagens T2w, DWI e DCE se correlacionarem com a presença de CAPCS para cada lesão (12,13).

As categorias de classificação dos relatórios de exame são as seguintes(12):

- PI-RADS 1- Muito baixa (CAPCS muito pouco provável)
- PI-RADS 2- Baixa (CAPCS pouco provável)
- PI-RADS 3 - Intermédia (a presença de CAPCS é ambígua)
- PI-RADS 4- Alta (CAPCS provavelmente presente)
- PI-RADS 5- Muito alta (CAPCS altamente provável)

A leitura e interpretação das imagens deve ser realizada em função da localização do tumor, recorrendo às imagens de DWI e T2w. Características como localização a lesão, IS, forma, circunscrição, tamanho e relação com os tecidos adjacentes são analisadas (12).

A classificação PI-RADS é atribuída de acordo com o esquema representativo na figura 7.

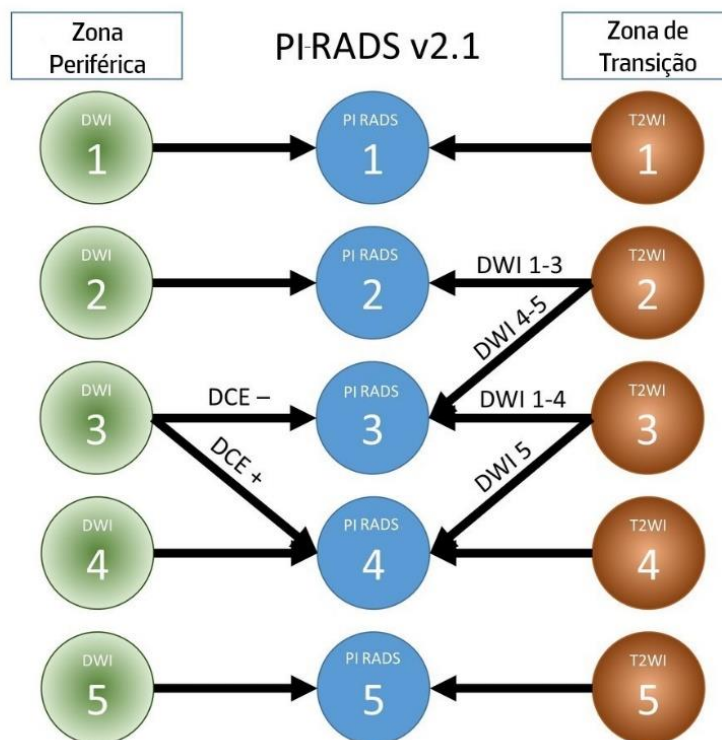


Figura 7 - Classificação *Prostate Imaging Reporting and Data System* em função da zona prostática e ponderação. Adaptado de (71).
 Abreviaturas: DWI – imagem ponderada em difusão; DCE – Estudo dinâmico com contraste; T2WI – imagem ponderada em T2; PI-RADS: *Prostate Imaging Reporting and Data System*; v: versão.

A sequência DWI é importante na interpretação de lesões na ZP enquanto que a sequência T2w assume um papel mais central na avaliação da presença de lesões na ZT (12). O DCE mostra-se relevante na avaliação da presença/ausência de captação de contraste e tem um papel importante na definição do PI-RADS nomeadamente na classificação PI-RADS 3 e 4. Na ausência de captação de contraste ou realce multifocal difuso não correspondendo a achados focais em T2w e/ou DWI, o DCE é considerado negativo. Realce focal e rápido comparativamente com o tecido normal adjacente e correspondendo a áreas suspeitas em T2w e/ou DWI, o DCE é considerado positivo (12).

A intensidade do campo magnético é um dos tópicos mais discutidos. Tanto equipamentos de 1,5T como 3T podem fornecer exames de diagnóstico adequados e confiáveis, mas, o PI-RADS recomenda a utilização de equipamentos com campo 3T para a RM da próstata. O recurso a equipamentos com campos de 1,5T deve ser considerado em situações de presença de implantes ou dispositivos condicionados a RM 3T ou implantes metálicos no campo de visão (FOV – *Field of view*) (por exemplo, prótese da anca) que podem provocar artefactos e comprometer a qualidade de imagem. A RM 3T mostra-se superior à RM de 1,5T pois permite um aumento da RSR, resultando em melhor resolução espacial e, portanto, melhor qualidade de imagem, e permite tempos de aquisição mais curtos (3,12,53,72).

Atualmente não existe consenso sobre a preparação ideal do doente para o exame, no entanto é recomendada a evacuação do reto, se possível, imediatamente antes da realização do exame. A administração, pelo doente, de um enema de limpeza do reto, algumas horas antes da realização do exame pode ser benéfico uma vez que a presença de fezes/ar pode provocar artefactos de distorção e comprometer a qualidade da DWI. A utilização de agentes antiespasmódicos contribui para reduzir o movimento peristáltico intestinal, no entanto o aumento do custo de exame e potenciais reações adversas devem ser ponderados (12,53).

De acordo com as recomendações atuais, para deteção e diagnóstico de CAP poderá não ser necessário aguardar um intervalo de tempo entre a biópsia prévia e a realização da RMMP desde que haja uma interpretação cuidadosa da análise anatómica das imagens T1w em combinação com as imagens T2w e DWI (12,53). No entanto, alterações pós biópsia, como hemorragia e inflamação, podem afetar de forma negativa a interpretação da RMMP para estadiamento, pelo que é aconselhado um intervalo de pelo menos seis semanas entre os dois procedimentos (12).

É recomendado a utilização de antenas de superfície com pelo menos 16 canais, sendo a utilização da antena endorectal opcional. A combinação de ambas aumenta a RSR em qualquer intensidade de campo (em RM 1,5T apresenta maior vantagem principalmente nas sequências com baixa RSR). No entanto a antena endorectal é mais invasiva, a sua colocação é demorada e causa desconforto ao doente. Além disso, pode provocar deformação da glândula prostática e induzir artefactos. Vários estudos indicam que a deteção de CAP é semelhante com e sem uso de antena endorectal em equipamentos 3T (3,12,53).

De acordo com o PI-RADS, as sequências T1w e T2w devem ser obtidas para todos os exames de RM da próstata. O PI-RADS considera T2w e DWI como sequências dominantes para detecção de lesões na ZT e ZP, respetivamente, permanecendo limitado o papel do DCE (12–14). No passado a sequência de espectroscopia, era adquirida complementarmente ao exame de RMMP mas, atualmente, já não faz parte das indicações na rotina clínica pelo que o PI-RADS já não a inclui no protocolo de RMMP da próstata (12,73).

A manutenção de voxel, espessura e posicionamento dos cortes semelhantes entre as diferentes sequências é importante para detecção da lesão em RMMP e determinação exata para biópsia (69).

A tabela 2 indica os parâmetros mínimos necessários para realização de RMMP de acordo com as *guidelines* atuais.

Tabela 2. Parâmetros técnicos mínimos necessários para ressonância magnética multiparamétrica da próstata de acordo com o *Prostate Imaging Reporting and Data System* versão 2.1 para intensidades de campo de 3Tesla. Adaptado de (12,74).

	IMAGEM T2W	DWI	DCE
PLANOS DE IMAGEM	Axial, sagital e/ou coronal	Axial	Axial
FOV	12 – 20 cm	16 – 22 cm	12 – 20 cm
ESPESSURA DE CORTE (mm)	3	≤ 4	3
GAP (mm)	0	0	0
PIXEL (FASE X FREQUÊNCIA)	≤ 0.7 mm x ≤ 0.4 mm	≤ 2,5 mm x ≤ 2,5 mm	≤ 2 mm x ≤ 2 mm
RESOLUÇÃO TEMPORAL			≤ 15 seg
TEMPO DE AQUISIÇÃO			> 2 min
DOSE DE CONTRASTE			0.1 mmol/kg
TAXA DE INJEÇÃO			2 – 3 cc/seg
SUPRESSÃO DE GORDURA			Recomendada
VALOR DE B (s/mm²)		50-100 800-1000 ≥1400	

Abreviaturas: T2W – ponderação em T2; FOV – campo de visão; GAP – espaçamento entre cortes.

As imagens T1w devem ser realizadas no plano axial com ou sem supressão de gordura, recorrendo a sequências SE ou GRE. Estas poderão apresentar menor resolução espacial comparativamente com as imagens T2w, como estratégia para diminuir o tempo de aquisição ou aumentar a cobertura anatómica (12,70).

As imagens T2w devem ser realizadas no plano axial e em, pelo menos, mais um plano anatômico (coronal e/ou sagital) e são, geralmente, obtidas com sequências *fast spin echo* (FSE) ou *turbo spin eco* (TSE). A espessura de corte recomendada é de 3 mm sem espaçamento entre cortes. O FOV deve incluir a próstata e vesículas seminais (12,70).

As imagens de difusão são uma componente importante no exame de RMMP da próstata, mas uma vez que refletem mal a anatomia, devem ser correlacionadas com as imagens T2w. O DCE, apesar de a nova versão do PI-RADS não o considerar como um parâmetro chave na RMMP da próstata, é aconselhado o seu uso em correlação com as imagens T2w e DWI (12,70). As especificações técnicas da DWI e do DCE para estudo da próstata são abordadas mais à frente nesta dissertação.

4.2. Interpretação da imagem por RM da próstata normal e patológica

As imagens T1w são utilizadas para determinar a presença de hemorragia na glândula prostática ou vesículas seminais e permitem delinear o contorno da glândula. Poderão ser úteis na detecção de metástases ganglionares e ósseas, especialmente com administração de agente de contraste. As imagens T2w são utilizadas para distinção anatômica das diferentes zonas da próstata, avaliação de anormalidades na glândula e avaliação de invasão das vesículas seminais, extensão extraprostática e envolvimento ganglionar (Cf. figura 8) (12,70).

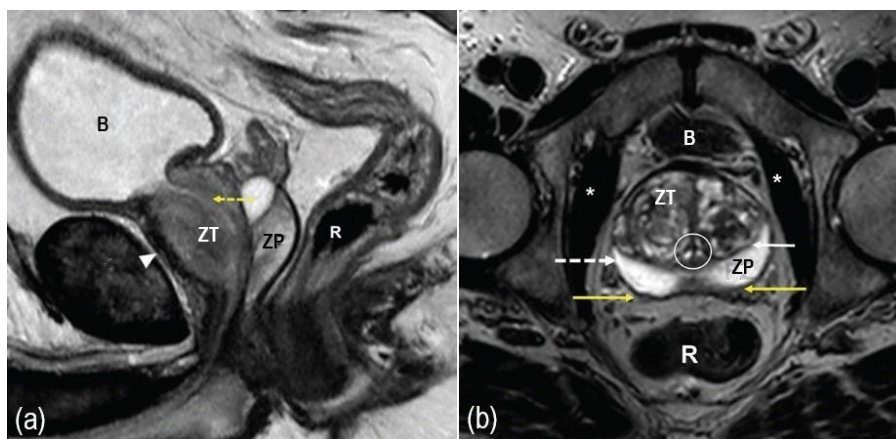


Figura 8 – Anatomia normal da próstata por Ressonância Magnética (a) T2 sagital; (b) T2 axial. B – bexiga; R – reto; ZT – zona de transição; ZP – zona periférica; ponta de seta – estroma fibromuscular anterior; seta tracejada amarela – uretra; seta amarela sólida – localização do complexo neurovascular; seta tracejada branca – cápsula periprostática; seta branca sólida – cápsula cirúrgica; círculo – uretra; asterisco – músculo elevador do ânus. Adaptado de (53).

Na imagem de RM, a anatomia da próstata é dividida de acordo com o modelo de McNeal. A uretra e o *verumontanum* são utilizados como pontos de referência para separação das diferentes zonas (53).

A ZP normal apresenta-se com elevada IS, homogénea, em imagens T2w (Cf. figura 8). A IS da ZP tem sido atribuída à composição glandular e à arquitetura menos compacta das fibras musculares, quando comparada com a ZC (29,53).

A ZC normal apresenta uma IS baixa a intermédia, homogénea, em imagens T2w, sendo o plano coronal o mais indicado para a sua visualização. A IS da ZC tem sido atribuída à presença de estroma e fibras musculares mais compactas. No entanto, a partir dos 35 anos de idade esta zona pode apresentar IS intermédia e heterogénea, devido à atrofia progressiva. A ZC apresenta baixo valor de ADC e em imagens de DCE apresenta curvas do tipo I ou II, mas nunca do tipo III (53).

A ZT normal apresenta, baixa IS em imagens T2w (Cf. figura 8), a qual pode estar associada à alta proporção de estroma, fibras musculares lisas e glândulas periuretrais. Com o avançar da idade a ZT mostra-se mais heterogénea, com múltiplos nódulos hiperplásicos bem circunscritos de IS intermédia a alta (29,53). A ZT está bem demarcada da ZP pela designada "cápsula cirúrgica" que apresenta hiposinal nas imagens T2w e mapa ADC (Cf. figura 8) (29).

Devido à IS semelhante entre a ZC e a ZT, bem como à diminuição do tamanho da ZC e compressão e apagamento da mesma pelo aumento da ZP adjacente com o decorrer da idade, a visibilidade da ZC torna-se diminuta. Assim, o termo "glândula central" (GC) foi introduzido para se referir à combinação da ZC e ZT e tornou-se amplamente utilizado (29,70). No entanto a versão mais recente do PI-RADS desencoraja o uso do termo "glândula central" pois não reflete a anatomia zonal como é visualizada e relatada na anatomia patológica, sendo que a utilização de imagens T2w de alta resolução permite a distinção da ZC da ZT (29,53).

O estroma fibromuscular anterior normal apresenta baixa IS, homogénea, em imagem T2w e DWI, baixo valor de ADC, e é frequentemente hipovascular, apresentando curvas do tipo I em DCE. Estas características devem-se ao facto de esta zona não apresentar tecido glandular, sendo composto por estroma e tecido fibroso. Apesar da sua composição não glandular, uma pequena percentagem dos carcinomas da próstata podem ser vistos no estroma anterior por disseminação contígua da ZP adjacente ou da ZT (29,53).

Outras estruturas anatómicas importantes para a localização e estadiamento do CAP podem ser observadas e delineadas por RM, tais como: feixes neurovasculares periprostáticos, uretra, vesículas seminais e ductos ejaculatórios (53).

As imagens T2w devem ser analisadas em conjunto com as imagens funcionais para avaliar se uma região anormal poderá ser suspeita de CAP (48).

O diagnóstico de CAP na ZT torna-se um desafio. De acordo com a literatura as principais características indicativas de CAPCS são: bordos da lesão mal definidas, média a baixa IS, área homogénea e focal em

imagens T2w (sinal de carvão apagado), formato lenticular/lágrima, margens irregulares e invasão local. Na ZP, a presença de CAP em imagens T2w surge como uma área de baixa IS, mas em alguns casos apresenta-se com áreas de isosinal ou alterações focais levemente hipointensas (70). Na DWI, a presença de CAP surge com hipersinal marcado nas imagens com valor de b elevado e com hiposinal no mapa ADC correspondente (53).

As figuras 9 e 10 exibem o comportamento de lesões localizadas na ZT e ZP, respetivamente, nas diferentes ponderações de RMMP.

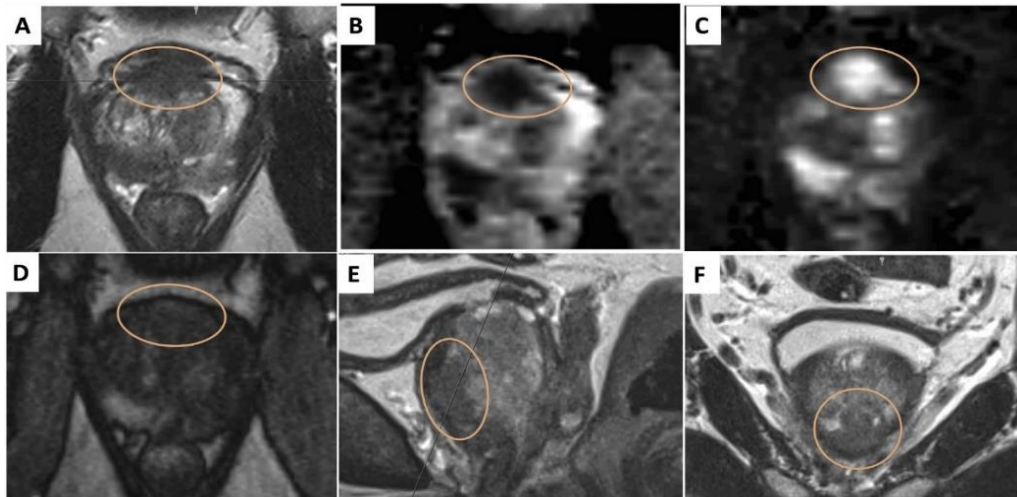


Figura 9 - Imagens de ressonância magnética multiparamétrica da próstata de paciente com lesão com Gleason Score 7 (3+4) na zona de transição. Imagens ponderadas em T2 (A) axial, (E) sagital e (F) coronal com lesão com baixa intensidade de sinal (círculo); (B) mapa de coeficiente de difusão aparente mostra hiposinal focal com correspondente hipersinal focal em (C) imagem ponderada em difusão com valor de b de 1400 s/mm²; (D) estudo dinâmico com contraste não mostra realce focal precoce. Adaptado de (48).

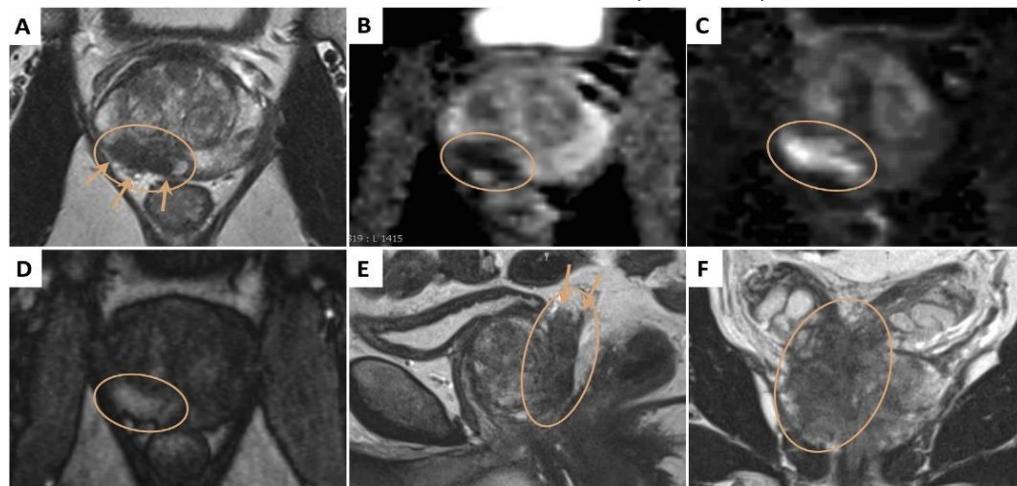


Figura 10 - Imagens de ressonância magnética multiparamétrica da próstata de paciente com lesão Gleason Score 7 (4+3) na zona periférica. Imagens ponderadas em T2 (T2w) (A) axial, (E) sagital e (F) coronal com lesão com baixa intensidade de sinal (círculo); (B) mapa de coeficiente de difusão aparente mostra hiposinal focal com correspondente hipersinal focal em (C) imagem ponderada em difusão com valor de b de 1400 s/mm²; (D) estudo dinâmico com contraste mostra realce focal precoce. A imagem T2w axial (A) mostra extensão extracapsular (setas) e a imagem T2w sagital (E) mostra invasão das vesículas seminais (setas). Adaptado de (48).

Devido à angiogénese tumoral e maior permeabilidade dos vasos, o CAP de baixo grau, o CAPCS, a HBP e a inflamação da próstata apresentam aumento de sinal mais precoce e pronunciado em comparação com

outros tecidos da próstata. Assim a diferenciação precisa de lesões benignas da próstata, como prostatite na ZP ou HBP na ZT, de CAPCS é limitada pelo DCE. No entanto, este mostra-se essencial na detecção de recorrências locais (por exemplo, pós-radioterapia ou após prostatectomia radical), mas em paciente não tratados o DCE ajuda na identificação de prostatite e é valioso em achados na ZP (48).

A prostatite pode resultar em diminuição do sinal na ZP tanto em imagens T2w como no mapa ADC. No DCE, resulta num aumento da perfusão o que torna a prostatite na causa mais comum de falso-positivos na RM (12,53). Em imagens T2w, na ZT, a prostatite pode ter a aparência de “carvão apagado” e baixa IS, tal como o CAP. No entanto, a DWI e o mapa de ADC podem auxiliar na diferenciação pois, na prostatite, a diminuição de sinal no mapa ADC, geralmente, não é tão pronunciada nem tão focal como no CAP (53).

A HBP pode surgir como áreas em forma de faixa e/ou nódulos redondos com cápsula, com margens circunscritas ou encapsuladas (12,53). Na HBP a ZT apresenta-se marcadamente heterogênea devido à combinação de hiperplasia glandular e estromal. Nódulos de HBP predominantemente glandulares e atrofia quística apresentam hipersinal em imagens T2w e a sua distinção de CAP reside na IS e presença de cápsula. Nódulos de HBP predominantemente estromais apresentam hiposinal em imagens T2w, baixo ADC e realce precoce no DCE, características semelhantes ao CAP (12,53). Muitos nódulos podem apresentar uma mistura de IS, podem ser altamente vasculares no DCE e demonstrar uma gama de IS em DWI (12). Ocasionalmente pode ocorrer invasão da ZP por um nódulo de HBP da ZT, o qual pode ser confundido com CAP da ZP pois apresenta hiposinal nas imagens T2w e baixo ADC. Margens bem circunscritas, encapsuladas e presença da lesão na ZT confirmam a natureza benigna da lesão (53).

A figura 11 mostra exemplos de patologias benignas que mimetizam o CAP em imagens T2w.



Figura 11 – Patologias benignas que imitam o carcinoma da próstata em imagens ponderadas em T2. (a) Hiperplasia benigna da próstata: nódulos encapsulados com margens circunscritas na zona de transição; (b) Prostatite: áreas em forma de faixa ou cunha, com hiposinal na zona periférica (ponta de seta); (c) Hemorragia: área com hiposinal na zona periférica (seta) que pode mimetizar malignidade, no entanto a (d) imagem ponderada em T1 correspondente mostra hipersinal característico confirmando o diagnóstico de hemorragia (seta). Adaptado de (10).

A hemorragia da ZP e/ou vesículas seminais é comum após biópsia e apresenta-se com hipersinal focal ou difuso em imagens T1w e iso/hiposinal em imagens T2w. As imagens T1w são a única técnica para identificar hemorragia pós-biópsia (12,48). Os quistos podem conter fluido “simples” e aparecem com hipersinal marcado em imagens T2w e hiposinal em imagens T1w. Nos casos em que contêm produtos

sanguíneos ou proteicos podem surgir com diferentes IS nas diferentes ponderações (12). As calcificações, se visíveis, podem surgir como focos de hiposinal marcado em todas as sequências (12). A atrofia surge como parte normal do envelhecimento ou de inflamação crónica e é tipicamente associada a áreas em forma de cunha com hiposinal em imagens T2w e sinal levemente diminuído no mapa ADC. A IS no mapa ADC não é tão baixa comparativamente com CAP (12). A fibrose prostática pode ocorrer após inflamação e está associada a áreas em forma de cunha ou banda com hiposinal em imagens T2w (12).

CAP de baixo grau ou patologias não malignas (por exemplo, tecido cicatricial, hemorragia, atrofia, alterações pós-radioterapia e prostatite) frequentemente apresentam baixa IS, não sendo possível diferenciar CAPCS. No entanto, através da morfologia das lesões é possível diferenciar CAPCS de CAP de baixo grau e patologia benigna: lesão focal, arredondada ou irregular é mais provável de ser CAPCS enquanto que a prostatite é marcada por uma aparência mais difusa e em forma de cunha (70).

5. DCE aplicado ao estudo da Próstata

O DCE foi a primeira sequência funcional a ser incluída nos protocolos clínicos para o estudo de CAP, mas o seu utilização na RM da próstata, que em tempos foi um pilar, atualmente é agora mais limitado e controverso (9,16).

O estudo sobre o papel da RMMP na deteção, localização e estadiamento de CAP iniciou-se antes do desenvolvimento do PI-RADS. Se por um lado a DWI demonstrou aumentar a sensibilidade e especificidade para deteção e localização de CAPCS, o DCE pode melhorar a precisão do diagnóstico detetando CAP menos ou mais agressivos (53).

O DCE é definido como a aquisição de imagens em GRE T1w rápidas, antes, durante e após a administração endovenosa de um agente de contraste à base de gadolínio (GBCA), com baixo peso molecular (12).

À semelhança de outras patologias malignas após injeção em *bolus* de GBCA, o CAP geralmente demonstra aumento de realce precoce em comparação com o tecido normal. No entanto, a cinética real do aumento do CAP é bastante variável e heterogénea pois alguns tumores malignos demonstram eliminação precoce enquanto outros retêm o contraste por mais tempo. Além disso, o facto de ocorrer realce precoce não é indicativo de CAPCS e a sua ausência não exclui essa possibilidade (12).

O PI-RADS prevê a análise conjunta do DCE, imagem T2w e DWI mas limita a sua utilização à ZP quando a DWI não é conclusiva (9,75).

O valor agregado do DCE não está firmemente estabelecido e a maioria dos dados publicados apresenta um valor agregado modesto acima da combinação de imagem T2w e DWI, o que torna o papel do DCE na determinação da categoria de avaliação do PI-RADS secundário. No entanto o DCE pode ajudar na deteção de alguns pequenos CAPCS e os dados devem ser sempre inspecionados quanto ao realce e, se encontrado, as imagens T2w e DWI correspondentes devem ser cuidadosamente analisadas em função da anormalidade detetada (12).

O DCE é realizado, geralmente, e de acordo com as recomendações do PI-RADS, durante vários minutos, para avaliar as características de realce de contraste. Com o objetivo de detetar lesões com realce precoce comparativamente com o tecido prostático de fundo, nomeadamente na ZP, a resolução temporal deve ser inferior a 15s por aquisição para melhor representar o realce precoce focal. No entanto, pode ser utilizada uma resolução temporal mais rápida desde que se mantenha uma resolução espacial suficiente e se garanta a qualidade geral da imagem. É recomendada a supressão e/ou subtração de gordura. Preferencialmente deve-se recorrer a sequências 3D GRE T1w dado que permitem melhorar a resolução e minimizar os artefactos associados a inhomogeneidades de campo, proporcionando alta resolução temporal (3,9,12,69). O TR deve ser curto por forma a minimizar o tempo de aquisição de cada conjunto de

dados dinâmicos. O TE também deve ser curto reduzindo os efeitos de T2* induzidos pelo agente de contraste. Pelo mesmo motivo, o *flip angle* também deve ser pequeno (9).

As imagens de DCE devem ser adquiridas no plano axial, exatamente na mesma posição e direção de codificação de fase que as imagens T2w e a DWI, por um intervalo de, pelo menos, 2 minutos, idealmente mais de 5 minutos, para estudar, de forma adequada, o *wash-out* da lesão (9,12,69). O FOV deve abranger toda a próstata e vesículas seminais (9,12).

A tabela 3 apresenta uma visão geral sobre os parâmetros mínimos recomendados para aquisição do DCE no estudo da próstata para equipamentos de intensidade de campo de 3T e 1,5T.

Tabela 3. Requisitos mínimos da sequência do estudo dinâmico com contraste para ressonância magnética multiparamétrica da próstata de acordo com o *Prostate Imaging Reporting and Data System* versão 2.1. Adaptado de (69).

SEQUÊNCIA	3D GRE T1W AXIAL	
	RM 3T	RM 1,5T
CAMPO MAGNÉTICO		
TR (ms)	3,62	4,36
TE (ms)	1,27	1,76
ÂNGULO DE INVERSÃO (°)	14	12
FOV	192	260
MATRIZ	224	192
ESPESSURA DE CORTE (mm)	3	3
GAP (%)	-	-
VOXEL	0,9 x 0,9 x 3	1,4 x 1,4 x 3
LARGURA DE BANDA (HZ/PX)	490	300
MEDIDAS	45	40
TEMPO DE AQUISIÇÃO (min)	2:50	3:10

Abreviaturas: GR – gradiente eco; T1w – ponderação em T1; TR – tempo de repetição; TE – Tempo de eco; FOV – campo de visão; GAP – espaçamento entre cortes; RM – ressonância magnética; T – tesla

A realização do DCE em equipamentos de 3T é preferível, dado que a RSR é maior, comparativamente com 1,5T, o que permite diminuir o tempo de aquisição resultando numa maior resolução temporal. A RSR mais elevada também pode ser utilizada para melhorar a resolução espacial (16).

Os estudos desenvolvidos por Sertdemir *et al.* (76) sugeriram melhor desempenho em 3T onde demonstraram melhor capacidade em diferenciar CAP de tecido normal e prostatite.

A dose de GBCA padrão é de 0,1 mmol por quilograma de peso e deve ser administrada, por via endovenosa, a uma taxa de injeção de 2 a 3 cc/s, seguido de uma injeção de solução salina de 20 a 30 mL, com a mesma taxa de injeção do GBCA (9,12).

O DCE deve sempre ser interpretado com as imagens T2w e DWI dado que o realce focal de CAPCS geralmente corresponde a achados focais nas imagens T2w e DWI. O DCE mostra-se útil ao priorizar múltiplas lesões no mesmo paciente, em casos onde, todos os fatores sendo iguais, a maior lesão positiva de DCE pode ser considerada a lesão *index*. Também nos casos em que a avaliação da DWI em parte ou em toda a próstata se mostra tecnicamente comprometida, o DCE apresenta um papel importante ajudando na avaliação da categoria PI-RADS (9,12). O realce difuso no DCE, geralmente, é atribuído a processos de inflamação como a prostatite. Alguns carcinomas de baixo grau podem estar misturados com tecidos benignos da próstata e não terem tradução em imagens T2w e DWI mas, ocasionalmente, terem realce no DCE quer pelas características do tumor quer pela prostatite concomitante (12).

Atualmente a análise do DCE é apenas qualitativa, limitada a uma única observação binária: presença ou ausência de captação (ou seja, positiva ou negativa). A análise da curva farmacocinética das características de realce da lesão é considerada opcional, não se incluindo no sistema de pontuação PI-RADS (3,75).

O DCE é positivo quando há realce focal, precoce ou contemporâneo ao realce dos tecidos prostáticos normais adjacentes e geralmente corresponde a um achado suspeito em T2w e/ou DWI. O realce positivo de uma lesão geralmente ocorre dentro de 10 segundo após aparecimento, nas artérias femorais, do GBCA injetado (dependendo da resolução temporal utilizada para adquirir as imagens, taxa de injeção, débito cardíaco, entre outros fatores). O DCE é considerado negativo quando não existe aumento precoce em comparação com a próstata circundante ou, então, ocorre um aumento difuso, de modo que as margens da área de realce não correspondem a um achado em imagens T2w e/ou DWI (12,14).

A avaliação visual do realce pode ser melhorada com técnicas de supressão ou subtração de gordura (especialmente na presença de hemoderivados hiperintensos em imagem T1w pré-contraste). Esta avaliação também pode ser auxiliada por um mapa paramétrico que codifica as características de realce dentro de um *voxel*. No entanto, qualquer achado suspeito em imagens subtraídas ou no mapa paramétrico deve ser sempre confirmado nas imagens de origem (12).

Quanto ao uso do tipo de curva, que envolve a colocação de uma ROI na lesão, existe grande heterogeneidade nas características de realce do CAP e pouca evidência na literatura para apoiar a utilização de tipos de curvas específicos. As curvas do tipo III são mais características de CAP devido ao

realce precoce e intenso e rápido *wash-out* do contraste, no entanto curvas do tipo I e II também estão associadas a CAP. Esta é uma abordagem que não é amplamente adotada devido à subjetividade relatada e ao seu baixo desempenho (12,16).

A figura 12 apresenta um exemplo de análise qualitativa de uma lesão e respetiva curva de intensidade-tempo.

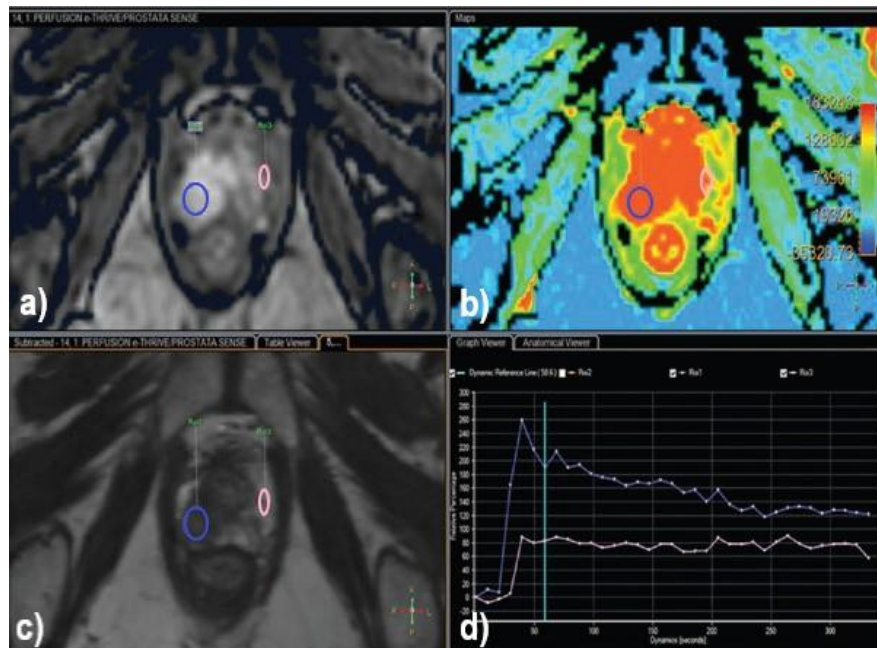


Figura 12 – Estudo dinâmico com contraste, análise qualitativa. (a) imagem de subtração; (b) mapa paramétrico; (c) imagem ponderada em T1, dinâmica; (d) curva de intensidade-tempo. Lesão hipervascular na zona periférica direita demarcada com uma região de interesse (círculo azul) que demonstra realce inicial rápido e posterior *wash-out* (curva do tipo III) em comparação com zona periférica esquerda normal (círculo cor-de-rosa) que demonstra realce inicial reduzido seguido de *platô* (curva do tipo II). Adaptado de (9).

No entanto, para melhorar a objetividade e reprodutibilidade foram desenvolvidos métodos semiquantitativos que calculam os parâmetros da curva de captação dinâmica que incluem, entre outros, TTP, taxa de *wash-in* e de *wash-out*. Embora sejam características simples que possam ser discriminativas de CAP, existe falta de padronização quanto às características a serem incluídas na análise pelo método semiquantitativo. Além de que as características semiquantitativas podem ser afetadas pela resolução temporal da aquisição do DCE (12). Estas limitações podem ser resolvidas pela aplicação do modelo farmacocinético compartimental, um método de análise quantitativo que, apesar de poder melhorar a visibilidade da lesão e fornecer informação valiosa sobre o comportamento do CAP, requer *software* comercial adicional e o PI-RADS acredita que os dados publicados são insuficientes não havendo consenso entre especialistas para apoiar a inclusão no protocolo deste método de análise na prática clínica (12,77).

Devido à utilização de agentes de contraste, o DCE aumenta o custo e os riscos inerentes à RMMP. Acresce a complexidade da interpretação quantitativa da imagem, pós processamento e utilidade variável que limitam o uso do DCE. Outro fator importante é a falta de padronização e uniformidade na interpretação, o que torna o DCE numa ferramenta secundária de interpretação qualitativa de imagem para o PI-RADS. No entanto, vários estudos mostram o valor do DCE no protocolo de RMMP da próstata, como complemento às imagens T2w e DWI, além de auxiliar na avaliação da agressividade do CAP (77–81). O DCE de forma independente apresenta sensibilidade e especificidade para deteção de CAP de 46–90% e 74–96% respetivamente (82).

O valor do DCE é diminuto na avaliação da ZT, no entanto deve ser incluído em todos os exames de RMMP da próstata para não negligenciar pequenos CAPCS (69). Devido à angiogénese tumoral e maior permeabilidade dos vasos, tanto o CAP de baixo grau como o CAPCS, a HBP e a inflamação mostram aumento precoce e pronunciado em comparação com outros tecidos da próstata (48). Assim, diferenciar de forma precisa prostatite (altamente vascularizada) na ZP ou HBP (altamente perfundida) na ZT de CAPCS torna-se limitado (48).

O DCE é a sequência mais importante para avaliar a recorrência local de CAP ou doença residual devido às alterações da anatomia após terapia (16,48). Em pacientes não tratados, o DCE ajuda na identificação de prostatite e mostra-se valioso em achados menos evidentes na ZP (48).

Os parâmetros semiquantitativos como a taxa de *wash-in*, o TTP e a brevidade de realce foram descritos como preditores de CAP (19,81).

Num estudo realizado por Cristel *et al.* (83), na análise semiquantitativa, as lesões malignas ($GS \geq 7$) apresentaram TTP mais precoce e brevidade de realce reduzida, com maior taxa de *wash-in* em comparação com lesões benignas ou lesões menos agressivas. Neste estudo, o TTP e a brevidade de realce foram significativamente menores em tumores mais agressivos com taxa de *wash-in* significativamente elevada o que confirma a associação entre os parâmetros semiquantitativos do DCE e CAPCS. No entanto existe uma sobreposição considerável entre tecido tumoral e tecido benigno. De referir que, embora a brevidade de realce inclua, por definição, os conceitos de taxa de *wash-in* e *wash-out*, o parâmetro de *wash-out* individualizado não se associou significativamente a malignidade, neste estudo.

Kim *et al.* (84) demonstraram que a taxa de *wash-in* é o parâmetro de diferenciação mais preciso entre lesões menos agressivas e $GS \geq 8$, concluindo que a análise semiquantitativa do DCE pode diferenciar CAP de HBP e tecido saudável. Neste estudo, o tipo de curva II foi o mais prevalente, observando-se sobreposição entre CAP com $GS6$ e $GS7$, independentemente do nível da lesão. Focos de CAP apresentaram um realce máximo de contraste significativamente maior, rápido *wash-in* e *wash-out* comparativamente com o tecido saudável. O mesmo aconteceu na diferenciação de CAP com $GS \geq 8$ e $GS6$, principalmente ao nível da ZP. Já na ZT observou-se sobreposição considerável dos valores entre $GS \geq 8$ e

GS6 (devido à alta variabilidade entre pacientes). Um outro estudo realizado por Chatterjee *et al.* (85), demonstrou que a HBP mimetiza o CAP na ZT em imagens de DCE, pelo que não registaram diferenças significativas entre eles.

Sanz-Requena *et al.* (86) realizaram um estudo com o objetivo de estabelecer os valores normais e os intervalos de valores de tecido tumoral dos parâmetros de perfusão em RM na ZP, utilizando a análise semiquantitativa e quantitativa do DCE. Os parâmetros "taxa de *wash-in*" e "AUC60" mostraram diferenças significativas entre CAP e áreas de tecido saudável na ZP. Foram, também, encontradas diferenças significativas entre CAP com GS6 e 7 para estes mesmos parâmetros. Neste estudo, o valor ótimo de ponto de corte (*cutoff*) entre tecido saudável e tecido tumoral, para taxa de *wash-in* foi de 0,59 (sensibilidade e especificidade de 0,59) e para a AUC60 foi de 2,4 (sensibilidade de 0,63 e especificidade de 0,64). Valores normalizados de K_{trans} , taxa de *wash-in* e AUC60 podem caracterizar a agressividade do tumor.

6. DWI aplicado ao Estudo da Próstata

A DWI é de fácil implementação e interpretação, está disponível universalmente e tem alto contraste de imagem entre CAPCS e tecido prostático normal. Deve incluir um mapa ADC e imagens de valor de b elevado. A DWI é a sequência chave para detecção de CAP na ZP e, em menor grau, na ZT (3,12,53).

A DWI monoexponencial e o ADC apresentam uma sensibilidade e especificidade no diagnóstico de CAP de 91% e 78% e 89% e 86% respetivamente (AUC: 93%) (87). A utilização da DWI e respetivo mapa ADC podem aumentar a sensibilidade e a especificidade da RMMP em 54–98% e 58–100%, respetivamente, na detecção de CAP quando a DWI é empregue em conjunto com as imagens T2w (88).

A DWI, segundo as recomendações do PI-RADS, deve ser obtida com pelo menos dois valores de b diferentes para cálculo do ADC. O valor de b inferior deve ser entre 0 e 100 s/mm² (de preferência 50 – 100 s/mm²) e o valor de b mais alto deve ser entre 800 e 1000 s/mm². Imagens com valores de b mais elevados, entre 1400 e 2000 s/mm² podem ser adquiridas pois aumentam a conspicuidade de CAPCS na ZT. As Imagens com alto valor de b podem ser obtidas de duas formas: realizando a sequência de DWI com o valor de b elevado, (com o respetivo aumento no tempo de aquisição); ou extrapolado ou calculado pelo computador a partir do conjunto de dados das imagens obtidas com os diferentes valores de b mais baixos (potencialmente menos propenso a artefactos porque evita os TE mais longos devido aos pulsos de gradiente fortes necessários) (3,12,53,69).

O alto valor de b ideal pode depender da intensidade de campo magnético, *software* e fabricante. Por este motivo, não existe, atualmente, um valor de b alto ideal amplamente aceite além do requisito para um conjunto de DWI com um dos valor de b ≥ 1400 s/mm² quer para campos de 1,5 como 3T, para melhorar a detecção de CAP (9,12). No entanto, o valor de b máximo usado para calcular o ADC deve ser ≤ 1000 s/mm² para evitar os efeitos de curtose por difusão (12).

A qualidade da DWI depende, essencialmente, da RSR e da influência de artefactos. A RSR é afetada pela intensidade de campo magnético, densidade de protões do tecido, volume do *voxel*, tempo de repetição (TR), Tempo de eco (TE), ângulo de inversão, número de excitações (NEX), largura de banda do recetor e tipo de antena. Deve-se considerar que a RSR diminui à medida que os valores de b aumentam pelo que é importante aumentar as NEX com o aumento do valor de b, no entanto o aumento das NEX aumenta o tempo de exame (9,69).

A DWI é muito sensível a artefactos provocados por inhomogeneidades de campo e os quais podem ser provocados por próteses/implantes metálicos no FOV, antena endorectal (se utilizada) ou presença de ar no reto. Estes artefactos, apesar de não poderem ser eliminados, podem ser minimizados utilizando TE curto. No entanto, deve ter-se em atenção que os tempos de eco não devem ser muito curtos por forma a

permitir que a difusão ocorra antes da imagem ser adquirida. A utilização de aquisição paralela e elevada largura de banda também ajudam a reduzir o TE (9,53,69).

Na tabela 4 é apresentada uma visão geral dos parâmetros de sequência DWI mínimos recomendados para equipamentos de intensidade de campo de 3T e 1,5T (69).

Tabela 4. Requisitos mínimos da sequência de imagem ponderada em difusão com imagem ecoplanar para ressonância magnética multiparamétrica da próstata, de acordo com o *Prostate Imaging Reporting and Data System* versão 2.1. Adaptado de (69).

SEQUÊNCIA	EPI DWI AXIAL	
	RM 3T	RM 1,5T
CAMPO MAGNÉTICO	RM 3T	RM 1,5T
TR (ms)	3200	3700
TE (ms)	63	73
FOV	256	200
MATRIZ	128	100
ESPESSURA DE CORTE (mm)	3	3
GAP (%)	20	20
VOXEL	2 x 2 x 3	2 x 2 x 3
NEX	b50 – 3 b400 – 8 b800 – 12	b50 – 4 b400 – 7 b800 – 18
LARGURA DE BANDA (HZ/PX)	1502	1428
VALOR DE B (s/mm²)	b50 b400 b800 b1400 (calculado)	b50 b400 b800 b1400 (calculado)
TEMPO DE AQUISIÇÃO (min)	4:50	4:33

Abreviaturas: EPI – imagem ecoplanar; DWI – imagem ponderada em difusão; TR – tempo de repetição; TE – tempo de eco; FOV – campo de visão; GAP – espaçamento entre cortes; NEX – número de excitações;

A DWI deve ser obtida no mesmo plano que as imagens T2w (preferencialmente o plano axial) para permitir correlação anatómica. É recomendada a sequência EPI SE, com respiração livre e saturação de gordura espectral (3,12).

Salienta-se que qualquer achado em DWI deve sempre ser correlacionado com as restantes imagens T1w, T2w e DCE(12).

A avaliação das imagens DWI e mapa ADC é, maioritariamente qualitativa, embora haja um interesse crescente em utilizar uma abordagem quantitativa, principalmente do mapa ADC (3).

Qualitativamente, a próstata normal surge com hiposinal na imagem de alto valor de b e com hipersinal no mapa ADC correspondente (cf. figura 13) (53). Isto deve-se ao facto de o tecido prostático normal ser rico em espaço glandular luminal que permite difusão relativamente desimpedida de moléculas de água dentro desses espaços. Por outro lado, na presença de CAP, a celularidade do tecido aumenta, impedindo o movimento da água, o que resulta numa diminuição do ADC relativamente à próstata normal. Deste modo, o tecido maligno surge com hipersinal em imagens de alto valor de b e hiposinal no mapa ADC correspondente (53).

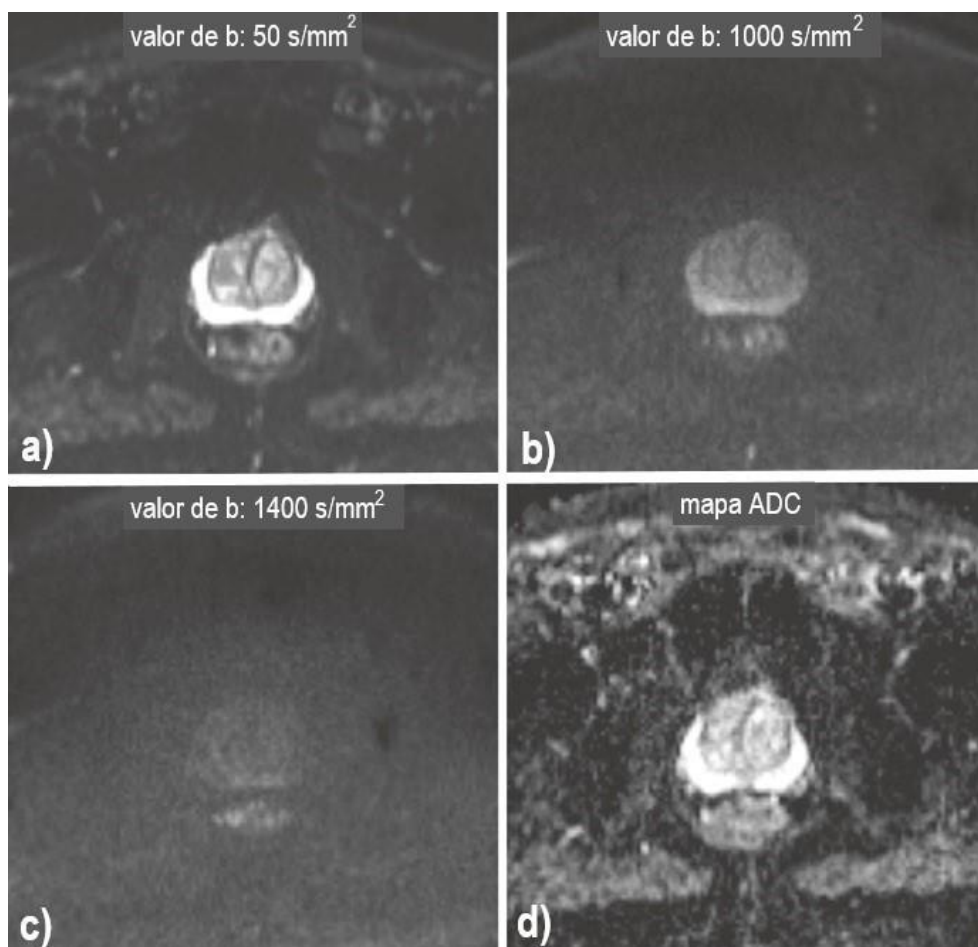


Figura 13 – Imagem ponderada em difusão adquirida com valor de b de 50, 1000 e 1400 s/mm² (a – c) e correspondente mapa de coeficiente de difusão aparente (d) de uma próstata normal. Adaptado de (53)

A quantidade de difusão restrita pode ser avaliada quantitativamente medindo o valor de ADC que, tradicionalmente é calculado aplicando a fórmula do modelo de decaimento monoexponencial (equação 1) (89).

Assim, os mapas ADC fornecem informação quantitativa com vários estudos a demonstrar correlação inversa entre os valores de ADC e GS mais elevados de CAP (53,61,88,90–95).

Estes valores também têm sido utilizados para diferenciar condições benignas (prostatite e HBP) de CAP onde os valores de ADC são descritos como sendo menores no CAP, comparativamente com lesões benignas (53,93,94).

Embora os valores de ADC se tenham correlacionado inversamente com os graus histológicos, não existe um *cutoff* estabelecido para diferenciar tecidos benignos de malignos, com sobreposição significativa nos valores relatados, comparando CAP e HBP na ZT, bem como CAP e áreas de prostatite na ZP (12,61,89,90,92).

A intensidade de campo magnético, intensidade do gradiente de difusão, modelo usado para ajustar o sinal de difusão, variações nas sequências de pulso de DWI entre fornecedores, seleção de valores de b entre instituições e pacientes influenciam a reprodutibilidade dos valores de ADC (53,61,89).

Por este motivo, a avaliação visual qualitativa é frequentemente utilizada como o principal método de avaliação do ADC. Apesar de não ser possível estabelecer um limiar absoluto de valor único para diferenciação, o PI-RADS recomenda que o limiar do ADC de $0,75 - 0,90 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ possa ser considerado para diferenciar prostatite de CAPCS na ZP. Na ZT, a DWI deve ser avaliada em conjunto com as imagens T2w devido à sobreposição de valores de ADC e na aparência visual da DWI entre nódulos de HBP e CAP (12).

Uma meta-análise realizada por Shaish *et al.* (95) demonstrou que os valores de ADC têm sensibilidade e especificidade (76,9% e 77%, respetivamente) moderadas na diferenciação entre CAPCS e CAP de baixo grau.

Uysal *et al.* (96) indicaram que um valor de $\text{ADC} \leq 0,995 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ era altamente preditivo de CAP enquanto que lesões com difusão restrita e valor de $\text{ADC} > 0,995 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ são mais prováveis de ser prostatite.

Boesen *et al.* (97), à semelhança de estudos anteriores mostraram que os valores médios de ADC foram significativamente menores em comparação com tecidos não malignos, independentemente da sua zona de localização. Também, valores médios de ADC de CAP na ZT são significativamente menores do que os valores de CAP na ZP.

Ao longo do tempo têm sido realizados vários estudos que tentam correlacionar os valores de ADC com GS. No entanto, até ao momento não foi possível propor um limiar de ADC para a prática clínica para os diferentes GS devido às diferenças na técnica de RM entre instituições, sendo relatada sobreposição substancial nos valores de ADC entre os diferentes graus de CAP (61,92,98). No entanto, Meyer *et al.* (98), numa revisão sistemática com meta-análise, demonstraram que os CAP com GS7 são heterogéneos em termos de valores de ADC: CAP com GS 3+4 apresenta valores de ADC mais elevados em comparação com CAP com GS 4+3, o que leva a crer que os valores de ADC podem ser capazes de ajudar a estratificar CAP com GS7. Contudo, mais estudos devem ser realizados.

Com o aumento do grau do tumor há aumento da densidade celular, com perda das estruturas glandulares normais e diminuição do espaço extracelular, limitando a difusividade da água e produzindo valores mais baixos de ADC. O valor médio de ADC (ADC_{mean}) no CAP é a métrica mais bem estudada e tem demonstrado, consistentemente, uma correlação inversa com o grau do tumor, a agressividade e o estágio patológico. Além disso o ADC_{mean} é moderadamente preciso na diferenciação de CAP de alto e baixo risco (89).

A razão ADC (ADC_{ratio}), definida como o ADC médio do tumor sobre o ADC médio do tecido normal ou padrão de referência, é um método para normalizar o valor de ADC e foi proposto para minimizar as variações nas medições do ADC. O ADC_{ratio} pode melhorar a repetibilidade e aplicabilidade entre sistemas e paciente, e demonstrou ser um biomarcador aprimorado para agressividade do CAP, em comparação com o ADC_{mean} . Apesar de promissor são necessários mais estudos (89,92,97).

O uso do ADC mínimo (ADC_{min}) e análise de histogramas de ADC têm sido explorados, na tentativa de melhor quantificar a composição diferente dos tumores, particularmente os que apresentam configuração heterogénea. Em tumores heterogéneos, pequenos focos de CAP de alto grau podem ser melhor representados medindo o ADC_{min} ou percentis inferiores (10 e 25) uma vez que áreas de alto grau podem ser subestimadas pelo valor ADC_{mean} , que calcula a média do ADC entre pixels incluídos em todo o tumor. Já em tumores homogéneos, densamente compactos, o histograma de ADC apresenta distribuição gaussiana. No entanto, apesar da promessa da análise do histograma de ADC e do ADC_{min} , é necessária a segmentação precisa do tumor para garantir resultados válidos e, até ao momento não há padronização na metodologia de segmentação (89).

Há interesse substancial em melhorar a quantificação de ADC na próstata. Há, também, interesse em introduzir modelos avançados de difusão, como o IVIM que permite melhorar a precisão das medidas baseadas em difusão para caracterização de lesões malignas da próstata e a sua reprodutibilidade corrigindo fatores de confusão fisiológicos, como acontece na perfusão. Também a DKI pode ser útil na avaliação de lesões da próstata. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar os valores das técnicas de IVIM e DKI na discriminação de CAP de baixo e alto grau (61).

Parte II

1. Objetivos

A realização deste trabalho de investigação tem como objetivo principal avaliar o papel da DWI e DCE no estudo do carcinoma prostático.

Elencam-se como objetivos específicos: a) apresentar o papel da RM no estudo prostático; b) enquadrar os aspetos técnicos essenciais da DWI e DCE; c) avaliar a performance diagnóstica das métricas da DWI monoexponencial e DCE semiquantitativa na diferenciação entre tumores e tecido normal.

2. Participantes e métodos

2.1. Tipo de estudo

Tendo em mente os objetivos definidos e a limitação temporal, optou-se por realizar um estudo institucional, observacional, analítico e transversal, com recolha retrospectiva de dados, a partir da consulta de registos clínicos dos participantes.

A escolha da instituição recaiu no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto), uma vez que é um dos principais centros hospitalares nacionais com tradição reconhecida no tratamento de doentes com CAP.

O estudo foi previamente submetido a autorização pela instituição, que o autorizou mediante parecer favorável das comissões científica e ética (Cf. anexo I).

2.2. Participantes

A população em estudo consistiu nos doentes que realizaram RMMP da próstata com suspeita ou diagnóstico de CAP, entre janeiro de 2021 e janeiro de 2022, no Centro Imagiológico de Diagnóstico e Intervenção do CHUPorto. Destes, foram incluídos na amostra todos os doentes que não apresentavam nenhum dos seguintes critérios de exclusão: a) exame de RMMP sem sinais imagiológicos sugestivos de lesão maligna da próstata; b) exames de RM cujo protocolo de aquisição não tenha incluído DCE e DWI, ou as imagens resultantes contenham artefactos que impeçam a sua análise; c) doentes que não tenham realizado biópsia prostática nos seis meses que precederam ou nos seis meses posteriores à realização da RM prostática ou cujo resultado histológico não esteja acessível; d) história de cirurgia ou terapia prostática prévia à realização da RM.

2.3. Variáveis em estudo

Para todos os doentes incluídos no estudo foram registadas as seguintes variáveis: idade do doente à data da realização do exame, valores de PSA pré exame, GS da lesão alvo, volume da próstata, diâmetro máximo da lesão registada em relatório de RM. Quanto à análise das imagens, para cada doente foram registados valores de ADC médio, mínimo e máximo, curva de intensidade-tempo, TTP, WIR, WOR da lesão alvo e do tecido normal.

2.4. Equipamento e protocolo de aquisição

Todos os participantes realizaram o exame de RM no mesmo equipamento com campo magnético de 3T (Achieva TX Multi Transmit technology, Philips Healthcare, Netherland) tendo sido utilizada uma antena de superfície de 16 canais. O protocolo base utilizado para o estudo da próstata na instituição contempla as sequências T1w no plano axial a englobar toda a pelve, T2w no plano axial, sagital e coronal, com FOV reduzido, dirigido à próstata. As sequências DWI e DCE, utilizadas no protocolo base encontram-se descritas na tabela 5.

Tabela 5. Parâmetros das sequências de imagem ponderada em difusão e estudo dinâmico com contraste do protocolo base de ressonância magnética multiparamétrica da próstata utilizado no estudo.

	DWI SS SE EPI	DWI SS SE EPI	DCE FFE T1W
PLANOS DE IMAGEM	Axial	Axial	Axial
FOV (mm)	200x200	200x200	180x180
TR (ms)	3112,4	2897,2	3
TE (ms)	72,2	76,4	1,5
ESPESSURA DE CORTE (mm)	3	3	3
MATRIZ	160x160	160x160	256x256
RESOLUÇÃO TEMPORAL			8.6s
SUPRESSÃO DE GORDURA	SPIR	SPIR	FAT SAT
VALOR DE B (s/mm ²)	200 1000	2000	

Abreviaturas: FOV – campo de visão; TR – tempo de repetição; TE – tempo de eco; DWI – imagem ponderada em difusão; SS – *single shot*; SE – *spin echo*; EPI – imagem ecoplanar; DCE – estudo dinâmico com contraste; FFE – *fast field echo*; T1w – ponderação em T1.

Para a sequência de DCE foi utilizado Gadobutrol (Gadovist 1mmol). A quantidade administrada foi o equivalente a 0,1mmol/kg de peso de cada doente e a velocidade de injeção variou entre 2,2 – 3,5 ml/s, segundo a informação registada em relatório médico da RMMP pelo técnico de radiologia que realizou o exame.

2.5. Análise de Imagem

A identificação das lesões foi realizada através da inspeção visual das imagens morfológicas T1w e T2w, DCE e DWI, com base no relatório médico do exame de RMMP e resultados histopatológicos. Foi identificada uma única lesão dominante (lesão alvo) por doente para análise posterior, considerando o eixo

da lesão com maior dimensão e a classificação GS mais elevada. Na presença de várias lesões referenciadas com a mesma classificação de GS, a que apresentava maior dimensão foi selecionada como a lesão alvo.

Na análise do tecido maligno nas imagens de DWI foram utilizados dois métodos de delimitação da lesão: o primeiro método consistiu na demarcação de uma ROI 2D de forma manual num único corte circundando a área hiperintensa da lesão; o segundo método consistiu no desenho de uma ROI 2D, também de forma manual no mesmo corte utilizado no primeiro método, mas com tamanho fixo de 20 mm² aplicada à área central da lesão. Em ambos os métodos, a ROI foi delimitada na imagem de DWI em b2000 s/mm² identificando-se esta lesão com a área que, visualmente, apresentava IS aumentada e tendo em consideração o relatório histológico da prostatectomia ou biópsia. Posteriormente a ROI foi copiada para a imagem correspondente de DWI em b200 e b1000 s/mm². Nos doentes que efetuaram biópsia prévia à realização do exame de RM, foram avaliadas em conjunto as imagens de difusão e as imagens de T1w de forma a garantir que se excluía da demarcação da ROI qualquer componente hemorrágica.

As figuras 14 e 15 mostram um exemplo representativo do primeiro e segundo método de delimitação da lesão, respetivamente, nas imagens de DWI num participante do presente estudo.

Na análise do tecido normal nas imagens de DWI, foi desenhada uma ROI 2D de forma manual num único corte com tamanho fixo de 20 mm². Esta ROI foi desenhada nas imagens T2w na ZP e na GC evitando áreas de hemorragia e lesões malignas, considerado para tal, a análise conjunta das imagens de T2w e T1w, o relatório médico do exame de RM e o relatório histológico da prostatectomia ou biópsia. Posteriormente a ROI foi copiada para a imagem correspondente de DWI em b200 e b1000 s/mm².

Nas imagens de DWI com valor de b200 e b1000 s/mm² foram registadas as intensidades de sinal média, mínima e máxima no tecido benigno e na lesão, para cálculo dos respetivos valores de ADC através da seguinte equação:

Equação 1

$$ADC = [\ln (IS_2 / IS_1)] / (b_1 - b_2)$$

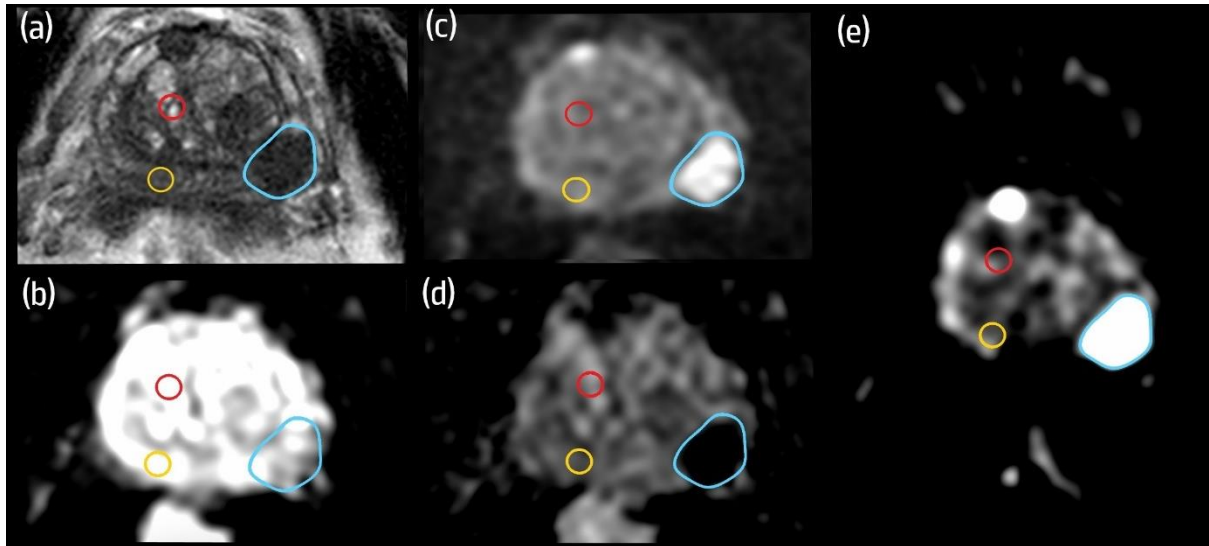


Figura 14 - Primeiro método de delimitação da lesão para análise da imagem ponderada em difusão. Paciente com 73 anos de idade, lesão de carcinoma da próstata na zona periférica (ZP) pósterio-lateral esquerda da base da próstata. (a) Imagem ponderada em T2; (b) imagem ponderada em difusão (DWI) com valor de $b=200 \text{ s/mm}^2$; (c) DWI com valor de $b=1000 \text{ s/mm}^2$; (d) mapa do coeficiente de difusão aparente; (e) DWI com valor de $b=2000 \text{ s/mm}^2$. A região de interesse (ROI) azul representa a lesão, a ROI circular amarela representa a área de tecido normal da ZP e a ROI circular vermelha representa a área de tecido normal da glândula central.

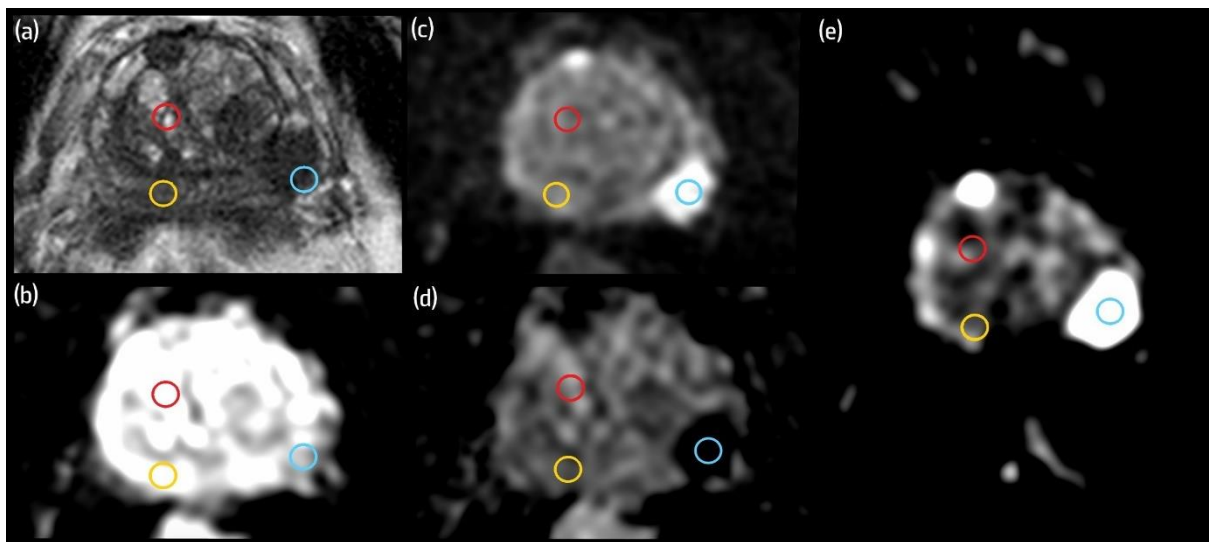


Figura 15 - Segundo método de delimitação da lesão para análise da imagem ponderada em difusão. Paciente com 73 anos de idade, lesão de carcinoma da próstata na zona periférica (ZP) pósterio-lateral esquerda da base da próstata. (a) Imagem ponderada em T2; (b) imagem ponderada em difusão (DWI) com valor de $b=200 \text{ s/mm}^2$; (c) DWI com valor de $b=1000 \text{ s/mm}^2$; (d) mapa do coeficiente de difusão aparente; (e) DWI com valor de $b=2000 \text{ s/mm}^2$. A região de interesse (ROI) circular azul representa a lesão, a ROI circular amarela representa a área de tecido normal da ZP e a ROI circular vermelha representa a área de tecido normal da glândula central.

Para análise qualitativa e quantitativa do ADC foi utilizado o *software* Osirix Dicom Viewer version 12.5.2.

Para realizar a análise semiquantitativa do DCE, os dados brutos do exame de RM foram carregados numa estação de trabalho dedicada (Intellispace Portal, Philips Medical System) com *software* de perfusão dedicado (T1 Perfusion Package, Philips Medical System).

Nas imagens do estudo de perfusão, para cada caso, foi desenhada uma ROI 2D de forma manual com tamanho compreendido entre 20 – 21mm² na lesão alvo, já previamente identificada no estudo de difusão, com recurso às imagens de DWI em b2000 s/mm² e T2w. Para análise do tecido normal, foi desenhada uma ROI 2D de forma manual com tamanho compreendido entre 20 – 21mm² na ZP e GC, com recurso às imagens T2w e T1w por forma a evitar áreas de hemorragia e lesões malignas.

Para cada ROI foram calculados e registados os parâmetros de curva de intensidade-tempo TTP, WIR e WOR. A análise da curva de intensidade-tempo foi realizada de acordo com os três tipos de curva definidos na literatura: tipo I (*wash-in*), tipo II (*platô*) e tipo III (*wash-out*).

A figura 16 mostra um exemplo representativo da delineação da lesão para cálculo dos parâmetros semiquantitativos de DCE e análise da curva de intensidade-tempo num participante do presente estudo.

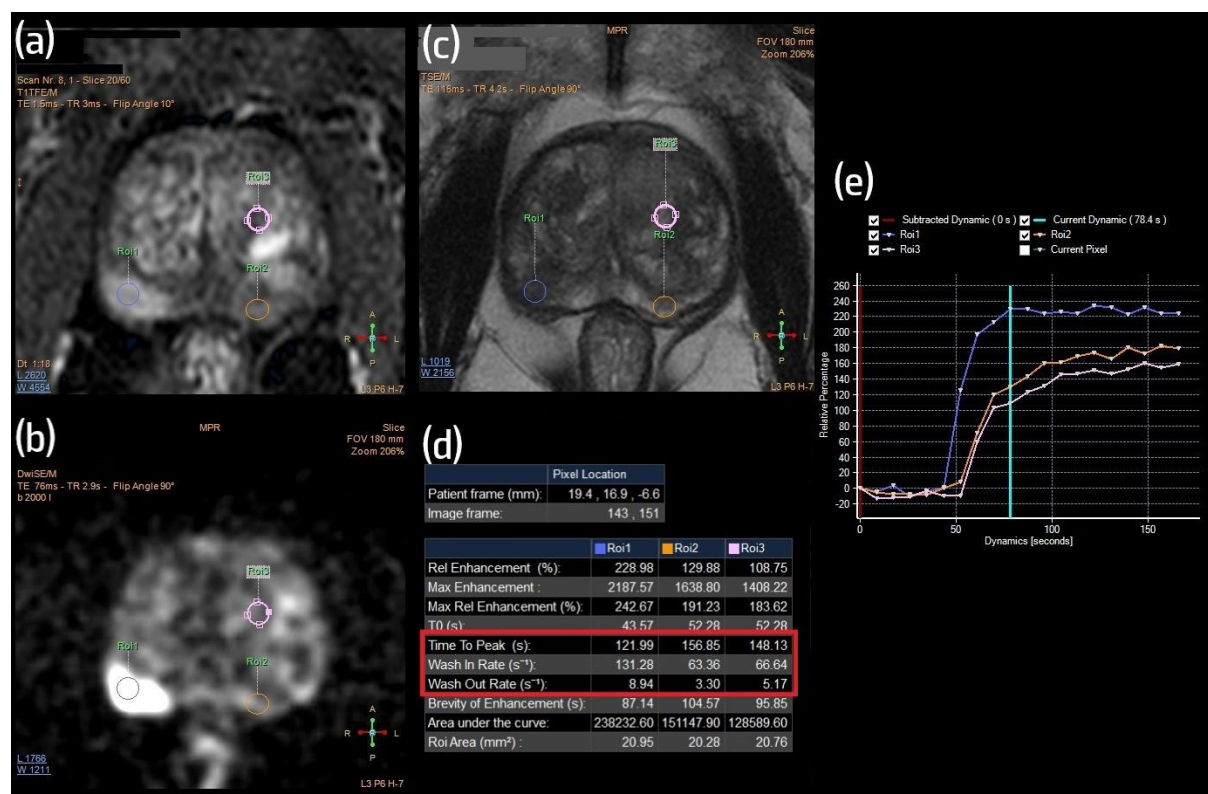


Figura 16 – Método de delineação da lesão no estudo dinâmico com contraste. Doente com 53 anos, com lesão de carcinoma da próstata localizada zona periférica, região postero-lateral direita da base. (a) imagem axial do estudo dinâmico com contraste; (b) imagem ponderada em difusão em b2000 s/mm², plano axial; (c) imagem ponderada em T2 no plano axial; (d) valor dos parâmetros semiquantitativos usados no estudo (retângulo vermelho); (e) curvas de intensidade-tempo das regiões desenhadas na imagem (a). Região de interesse (ROI) na lesão – ROI1; ROI de tecido normal da zona periférica contralateral – ROI2; ROI de tecido normal da glândula central – ROI3

A ROI para tecido normal, tanto no estudo de DWI como no DCE, foi desenhada sempre que possível, no lado contralateral da lesão utilizando o mesmo nível de corte (Cf. figura 14, figura 15 e figura 16).

Cada ROI desenhada bem como a análise do tipo de curva de intensidade-tempo foi realizada pelo autor do estudo e revista por dois profissionais com mais de 10 anos de experiência na área.

2.6. Tratamento dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, USA*), versão 28.0. As variáveis quantitativas foram descritas de acordo com a média, desvio padrão, valor mínimo e valor máximo e as qualitativas de acordo com o seu valor absoluto e relativo. Nos testes inferenciais/correlacionais assumiu-se um nível de significância estatística de $\alpha=0,05$.

Os valores de ADC e os parâmetros do DCE foram comparados entre CAP e tecido normal através do teste *T de student* para amostras emparelhadas. Este teste foi também utilizado para investigar diferenças entre os dois métodos de delimitação da lesão na análise da DWI.

O coeficiente de correlação de *Pearson* foi utilizado para avaliar a correlação entre os valores mínimo, médio e máximo de ADC e o GS. O mesmo foi usado para avaliar a correlação entre os parâmetros semiquantitativos do DCE e GS, e ainda para correlacionar os parâmetros semiquantitativos do DCE e os valores de ADC no CAP. Os resultados obtidos pelo coeficiente de *Pearson* foram qualificados quanto ao seu grau de correlação onde valores próximos de -1 e +1 indicam forte correlação e valores próximos de 0 indicam fraca correlação.

Foi realizada a análise das curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e a área sob a curva (AUC) foi estimada para cada métrica. Os respetivos valores de *cutoff* foram definidos para o maior valor de acurácia global.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

No período em análise foram seleccionados 314 doentes consecutivos que realizaram RMMP por suspeita ou diagnóstico de CAP. Destes, 226 foram excluídos por: cirurgia prostática prévia (n=22), exame de RM sem imagem de lesão descrita no relatório médico (n=3), artefactos nas imagens que impossibilitavam correta identificação e análise da lesão (n=17), ausência de resultado histológico até 6 meses antes ou após realização do exame de RM (n=127), resultado histológico negativo para CAP (n=56), exame sem estudo de perfusão (n=1).

A amostra final incluiu 88 doentes com diagnóstico de CAP confirmado histologicamente, com idade média de 69(±7) anos. As características dos participantes estão sumarizadas na tabela 6.

Tabela 6. Características dos participantes no estudo.

CARACTERÍSTICAS	VALOR
IDADE (anos)	
MÉDIA (±DP)	69(±7)
INTERVALO (MIN-MAX)	(51-80)
PSA (ng/ml)	
MÉDIA(±DP)	11,28(±7,13)
INTERVALO (MIN-MAX)	(3-43,4)
VOLUME DA PRÓSTATA (cm³)	
MÉDIA (±DP)	53,62(±25,20)
INTERVALO (MIN-MAX)	(20-157)
LOCALIZAÇÃO DA LESAO (%)	
ZP	82 (93,2%)
GC	4 (4,5%)
ZP+GC	2 (2,3%)
GLEASON SCORE (%)	
3+3	10 (11,4%)
3+4	36 (40,9%)
4+3	25 (28,4%)
4+4	7 (8%)
5+3	1 (1,1%)
4+5	8 (9,1%)
5+4	1 (1,1%)

Abreviaturas: DP – desvio padrão; PSA – antígeno específico da próstata; ZP – Zona Periférica; GC – Glândula Central.

Em 27 indivíduos (30,7%) o resultado histológico colhido teve por base a análise da peça ressecada por prostatectomia total, e nos restantes 61 participantes (69,3%) a análise de amostra obtida através de biópsia. Salienta-se que em quatro (14,8%) dos 27 indivíduos que realizaram prostatectomia radical observou-se um *upgrade* do GS que tinha sido atribuído na análise da amostra obtida através de biópsia prostática.

3.2. Resultados da Difusão

Relativamente ao primeiro método de análise da DWI, a área média da ROI utilizada nas 88 lesões foi de 36,85(±24,16) mm².

Na tabela 7 são apresentados os valores de ADC mínimo, médio e máximo para o tecido normal e maligno de acordo com as duas formas de definição da ROI. É possível verificar que existem diferenças significativas entre o tecido normal e o CAP para as 3 métricas em ambas as formas de definição da ROI.

Tabela 7. Comparação dos valores do coeficiente de difusão aparente no carcinoma da próstata e no tecido normal para os dois métodos de análise da difusão.

	ADC (x10 ⁻³ s/mm ²)	CAP (MÉDIA±DP)	TECIDO NORMAL			VALOR DE P*
			Global (MÉDIA±DP)	ZP (MÉDIA±DP)	GC (MÉDIA±DP)	
PRIMEIRO MÉTODO ¹	ADCmin	0,71±0,28	1,35±0,43	1,35±0,44	1,15±0,21	<0,001
	ADCmed	0,82±0,18	1,55±0,32	1,56±0,32	1,26±0,23	<0,001
	ADCmax	0,96±0,22	1,62±0,32	1,63±0,31	1,34±0,28	<0,001
SEGUNDO MÉTODO ²	ADCmin	0,31±0,12	1,35±0,43	1,35±0,44	1,15±0,21	<0,001
	ADCmed	0,33±0,10	1,55±0,32	1,56±0,32	1,26±0,23	<0,001
	ADCmax	0,37±0,12	1,62±0,32	1,63±0,31	1,34±0,28	<0,001

Abreviaturas: ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; CAP – carcinoma da próstata; ZP – Zona periférica; GC – glândula central; DP – Desvio padrão.

¹delineação da região de interesse circundando a área hiperintensa da lesão;

²delineação da região de interesse com tamanho fixo de 20 mm² aplicada à área central da lesão.

*Teste *T* de *student* para amostras emparelhadas.

Os resultados obtidos demonstram que os valores de ADC mínimo, médio e máximo do CAP foram significativamente diferentes entre os métodos de definição da ROI, tendo o método de ROI de tamanho fixo, valores globalmente inferiores, como pode ser observado na tabela 8.

Tabela 8. Comparação dos dois métodos de delimitação da região de interesse para análise do coeficiente de difusão aparente do carcinoma da próstata.

ADC ($\times 10^{-3}$ s/mm ²)	PRIMEIRO MÉTODO¹ (MÉDIA±DP)	SEGUNDO MÉTODO² (MÉDIA±DP)	VALOR DE P*
ADCmin	0,71±0,28	0,31±0,12	<0,001
ADCmed	0,82±0,18	0,33±0,10	<0,001
ADCmax	0,96±0,22	0,37±0,12	<0,001

Abreviaturas: ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; DP – Desvio padrão.

¹delineação da região de interesse circundando a área hiperintensa da lesão;

²delineação da região de interesse com tamanho fixo de 20 mm² aplicada à área central da lesão.

*Teste *T* de *student* para amostras emparelhadas.

A tabela 9 descreve os valores de ADC mínimo, médio e máximo estratificado por GS, aferidos nos dois métodos de delimitação utilizados na análise da DWI.

Tabela 9. Valores de Coeficiente de Difusão Aparente por Gleason Score.¹

GLEASON SCORE	PRIMEIRO MÉTODO²			SEGUNDO MÉTODO³		
	ADCmin	ADCmed	ADCmax	ADCmin	ADCmed	ADCmax
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)
GS 6 (3+3) (n=10; 11,4%)	0,47±0,177 (0,17-0,67)	0,81±0,14 (0,57-0,96)	0,96±0,17 (0,63-1,24)	0,24±0,10 (0,09-0,42)	0,36±0,06 (0,27-0,45)	0,44±0,09 (0,32-0,63)
GS 7 (3+4) (n=36; 40,9%)	0,70±0,29 (0,06-1,21)	0,83±0,21 (0,32-1,33)	0,97±0,25 (0,48-1,40)	0,32±0,12 (0-0,53)	0,34±0,09 (0,16-0,59)	0,37±0,12 (0,15-0,61)
GS 7 (4+3) (n=25; 28,4%)	0,78±0,26 (0,24-1,35)	0,84±0,15 (0,61-1,17)	0,98±0,18 (0,69-1,24)	0,33±0,13 (0,13-0,72)	0,34±0,13 (0,16-0,81)	0,36±0,13 (0,20-0,84)
GS 8 (4+4) (n=7; 8%)	0,70±0,38 (0,05-1,29)	0,85±0,23 (0,51-1,21)	1,04±0,35 (0,43-1,48)	0,36±0,09 (0,25-0,50)	0,34±0,10 (0,24-0,49)	0,35±0,13 (0,21-0,56)
GS 8 (5+3)⁴ (n=1; 1,1%)	0,70	0,57	0,60	0,19	0,16	0,13
GS 9 (4+5) (n=8; 9,1%)	0,83±0,21 (0,43-1,20)	0,75±0,14 (0,51-0,98)	0,88±0,19 (0,53-1,12)	0,34±0,12 (0,22-0,53)	0,30±0,07 (0,19-0,39)	0,33±0,07 (0,21-0,41)
GS 9 (5+4)⁴ (n=1; 1,1%)	0,86	0,83	0,93	0,24	0,25	0,29

Abreviaturas: GS – Gleason Score; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; DP – Desvio padrão.

²delineação da região de interesse circundando a área hiperintensa da lesão;

³delineação da região de interesse com tamanho fixo de 20 mm² aplicada à área central da lesão.

⁴apenas um caso. Valor absoluto apresentado.

Foi ainda investigada a correlação entre os valores de ADC da lesão alvo com o GS, para ambos os métodos de delimitação de ROI, tendo-se verificado não existir correlação entre estas variáveis, algo que seria esperável pela visível sobreposição de valores de ADC nos diferentes GS apresentados na tabela 9.

Na tabela 10 são apresentados os resultados da análise das curvas ROC, respetiva AUC e performance diagnóstica de acordo com *cutoff* de maior acurácia, para os valores de ADC correspondentes aos dois métodos de delimitação de ROI.

Tabela 10. Análise da curva ROC por método de delimitação da região de interesse na análise da difusão para discriminar carcinoma da próstata de tecido normal.

	ADC	AUC (%)	VALOR DE P	CUTOFF ($\times 10^{-3}$ s/mm ²)	PERFORMANCE DIAGNÓSTICA (%)		
					SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	ACURÁCIA
PRIMEIRO MÉTODO ¹	ADCmin	89,2	<0,001	1,069	75,0	92,0	83,5
		(84,3-94,1)		1,116	73,9	93,2	83,5
	ADCmed	97,4	<0,001	1,142	89,8	96,6	93,2
		(95,1-99,8)		1,261	85,2	90,9	88,1
ADCmax	94,5	<0,001	1,268	84,1	92,0	88,1	
	(91,5-97,6)						
SEGUNDO MÉTODO ²	ADCmin	99	<0,001	0,722	93,2	100	96,0
		(97,4-100)					
	ADCmed	100	<0,001	0,851	98,9	100	99,4
		(99,9-100)					
	ADCmax	100	<0,001	0,848	100	100	100
		(100)					

Abreviaturas: ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; AUC – área sob a curva.

¹delimitação da região de interesse circundando a área hiperintensa da lesão;

²delimitação da região de interesse com tamanho fixo de 20 mm² aplicada à área central da lesão.

Considerando o primeiro método de delimitação de ROI, a métrica ADCmed com *cutoff* de $1,142 \times 10^{-3}$ s/mm² apresenta uma maior acurácia (93,2%). Já no segundo método de delimitação de ROI, o ADC máximo com um *cutoff* de $0,848 \times 10^{-3}$ s/mm² apresenta uma acurácia, sensibilidade e especificidade de 100%. Salienta-se que as três métricas associadas ao segundo método de marcação de ROI (tamanho fixo) atingem excelentes performances, com valores bastantes similares, visível também pelos intervalos das respetivas AUC.

A figura 17 e a figura 18 mostram os diagramas de caixa para o CAP e o tecido normal e os respetivos valores de *cutoff* estimados para os valores de ADC mínimo, médio e máximo, nos dois métodos de delimitação de ROI.

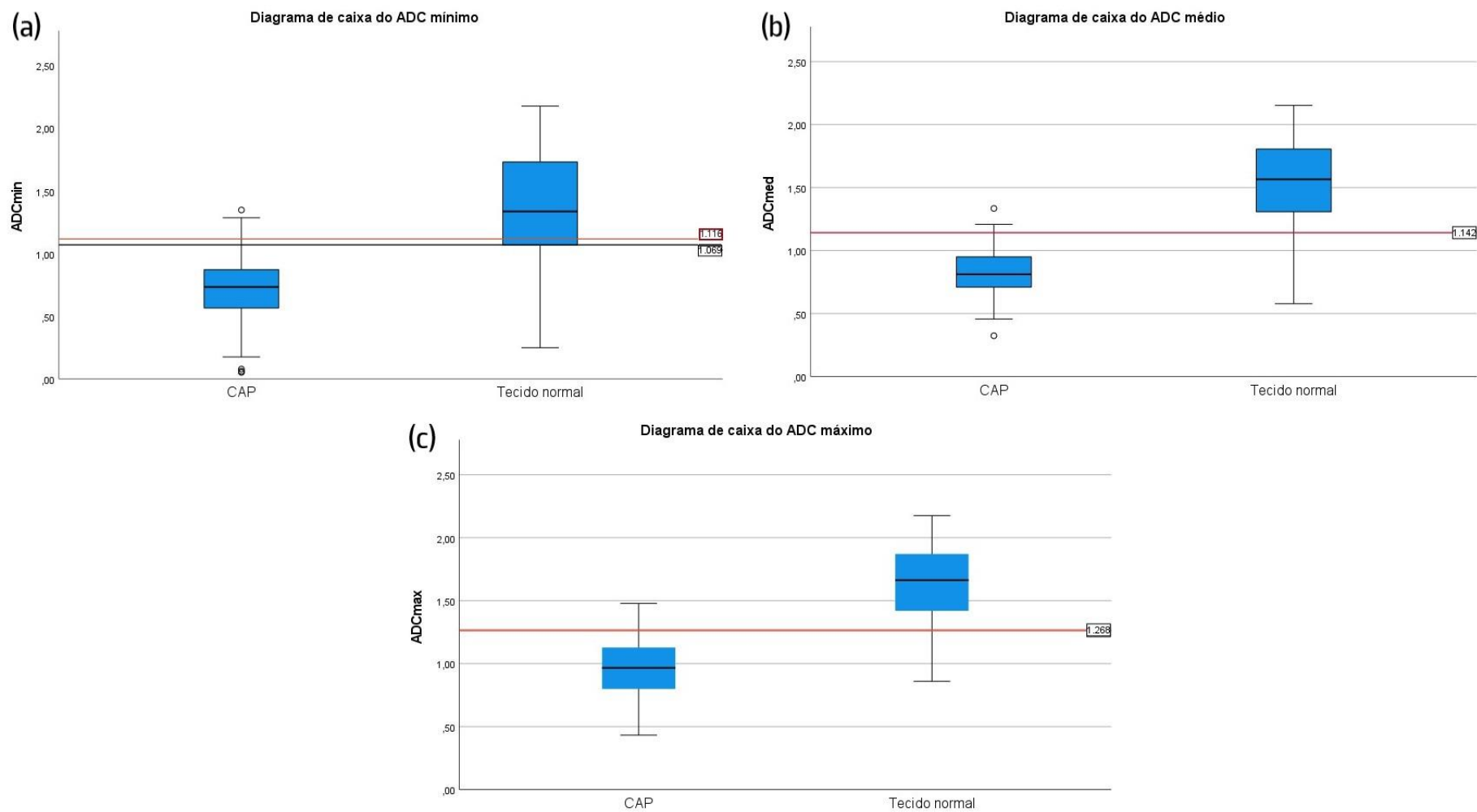


Figura 17 – Diagramas de caixa do carcinoma da próstata e tecido normal para o primeiro método de delimitação da região de interesse circundando a área hiperintensa da lesão. (a) Diagrama de caixa do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) mínimo com valores de cutoff estimados; (b) Diagrama de caixa do ADC médio com valor de cutoff estimado; (c) Diagrama de caixa do ADC máximo com valor de cutoff estimado. CAP – Carcinoma da Próstata; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo.

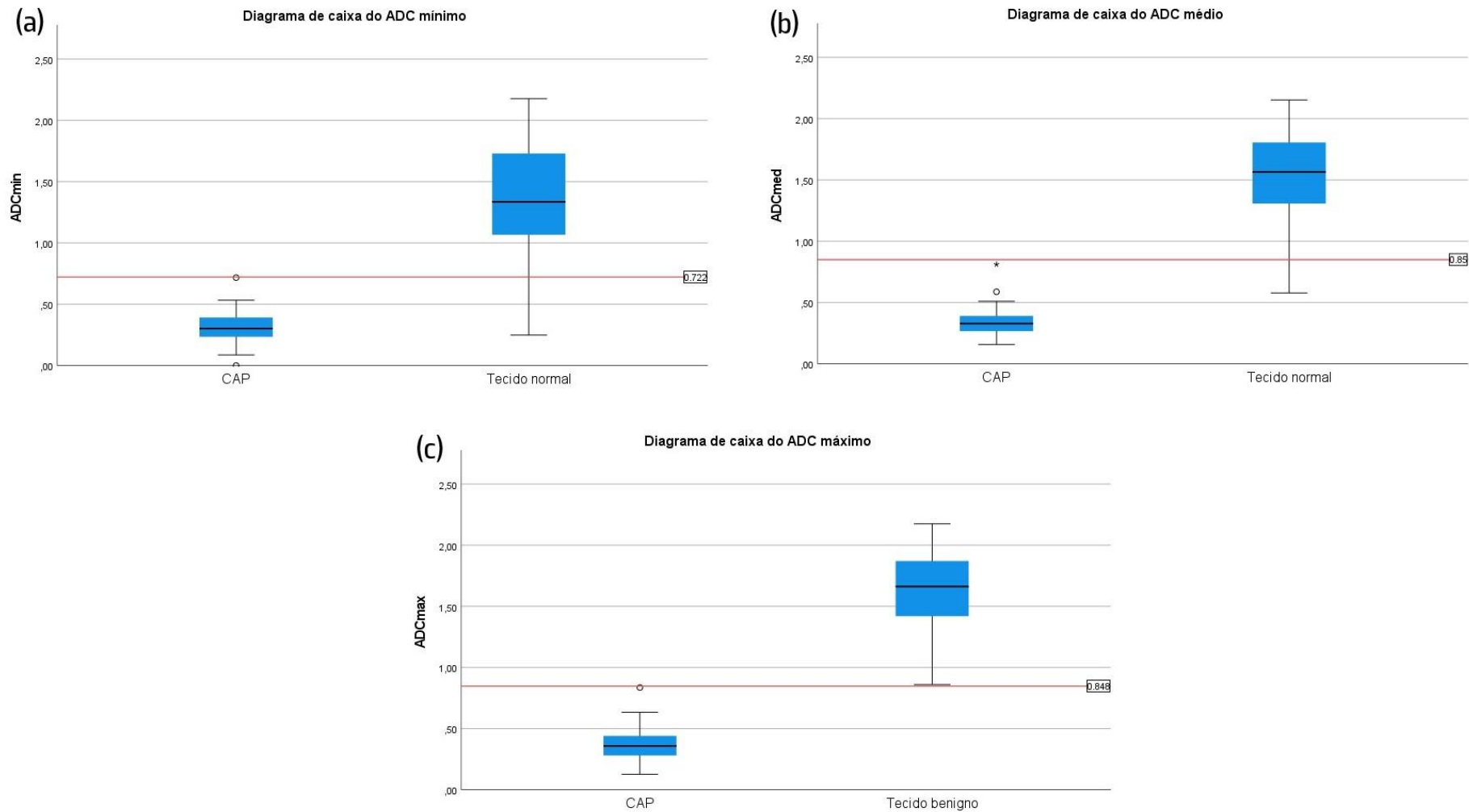


Figura 18 – Diagramas de caixa do carcinoma da próstata e tecido normal para o segundo método de delimitação da região de interesse com tamanho fixo de 20 mm² aplicada à área central da lesão. (a) Diagrama de caixa do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) mínimo com valor de cutoff estimado; (b) Diagrama de caixa do ADC médio com valor de cutoff estimado; (c) Diagrama de caixa do ADC máximo com valor de cutoff estimado. CAP – Carcinoma da Próstata; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo.

3.3. Resultados do DCE

Na análise do DCE, a área média da ROI utilizada nas 88 lesões foi de 20,49(± 0,30) mm². Para o tecido normal, na ZP a média foi de 20,45 (±0,28) mm² e na GC a média foi de 20,51(±0,28) mm².

Na análise do tipo de curva de intensidade-tempo para as lesões, o tipo de curva II foi o mais frequente com 81,82% (n=72), sendo que apenas dez lesões (11,36%) foram classificadas com o tipo de curva I e seis lesões (6,82%) com o tipo de curva III. Quanto ao tecido normal, não se registraram curvas do tipo III, sendo o tipo de curva mais frequente na ZP o de tipo I com 65,88% (n=56) e na GC o tipo II (n=50) com 56,82% dos casos. Na análise da relação entre o tipo de curva com os diferentes GS, não foi possível encontrar qualquer correlação entre o tipo de curva e a agressividade do tumor como é possível observar pela visível sobreposição dos tipos de curva com os diferentes GS apresentados na tabela 11.

Tabela 11. Classificação do tipo de curva intensidade-tempo do estudo dinâmico com contraste por *Gleason Score*.

GLEASON SCORE	TIPO DE CURVA		
	I (n=10; 11,36%)	II (n= 72; 81,82%)	III (n= 6; 6,82%)
GS 6 (3+3) (n=10; 11,4%)	3 3,41%	8 9,09%	0 0%
GS 7 (3+4) (n=36; 40,9%)	5 5,68	30 34,09%	1 1,14%
GS 7 (4+3) (n=25; 28,4%)	1 1,14%	20 22,72%	4 4,54%
GS 8 (4+4) (n=7; 8%)	1 1,14%	6 6,82%	0 0%
GS 8 (5+3) ^a (n=1; 1,1%)	0 0%	1 1,14%	0 0%
GS 9 (4+5) (n=8; 9,1%)	0 0%	7 7,95%	1 1,14%
GS 9 (5+4) ^a (n=1; 1,1%)	0 0%	1 1,14%	0 0%

Abreviaturas: GS – *Gleason score*.

Na tabela 12 são apresentados os valores médios e desvio padrão de cada parâmetro analisado no DCE para o CAP considerando os diferentes GS, assim como para o tecido normal de acordo com as diferentes regiões prostáticas.

Tabela 12. Valores dos parâmetros semiquantitativos da análise do estudo dinâmico com contraste para o carcinoma da próstata e tecido normal.

	CAP								TECIDO NORMAL		
	GLOBAL	GS						GLOBAL	ZP	GC	
	Média±DP	GS 6 (3+3)	GS 7 (3+4)	GS 7 (4+3)	GS 8 (4+4)	GS 8 (4+5) ¹	GS 9 (4+5)	GS 9 (5+4) ¹	Média±DP	Média±DP	Média±DP
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP		Média±DP		Média±DP	Média±DP	Média±DP	
TTP	118,20±29,91	128,11±26,56	122,31±24,89	113,46±34,41	123,82±35,36	130,38	99,56±33,02	87,14	139,64±27,65	141,07±26,1	141,25±28,01
(s)	(46,58-157,44)	(87,21-156,85)	(69,97-157,21)	(46,58-157,44)	(52,28-156,85)		(61-158,86)		(61-239,03)	(61-239,03)	(11,65-222,6)
WIR	80,48±31,9	65,46±32,43	82,14±33,95	79,26±28,66	69,86±21,9	102,93	102,06±35,29	80,22	43,38±25,71	42,84±24,48	57,1±24,29
(s⁻¹)	(22,97-183,11)	(24,79-111,64)	(26,35-183,11)	(41,43-145,77)	(22,97-85,95)		(62,14-140,24)		(12,56-177,93)	(12,56-177,93)	(18,8-130,25)
WOR	11,65±7,81	13,36±14,25	9,91±5,28	13,36±8,6	11,45±7,77	9,31	12,58±4,39	10,78	6,72±4,63	6,55±4,49	8,75±10,48
(s⁻¹)	(0,94-48,36)	(0,94-48,36)	(2,32-22,08)	(1,47-35,69)	(4,97-27,75)		(7,39-18,85)		(0,08-19,86)	(0,08-19,86)	(0-90,4)

Abreviaturas: CAP – carcinoma da próstata; GS – Gleason Score; ZP – zona periférica; GC – glândula central; TTT – tempo até ao pico; WIR – taxa de *wash-in*; WOR – taxa de *wash-out*; DP – Desvio padrão.

¹apenas um caso. Valor absoluto apresentado.

Quanto aos parâmetros semiquantitativos da curva, as lesões de CAP mostraram um valor médio superior de WIR comparativamente com as áreas de tecido normal; o TTP ocorreu de forma mais rápida no CAP; a WOR ocorreu de forma significativamente mais rápida no CAP do que no tecido normal. Na tabela 13 é possível verificar-se os valores médios das respectivas métricas para os diferentes tipos de tecido.

Tabela 13. Comparação entre os valores da análise do estudo dinâmico com contraste semiquantitativo para carcinoma da próstata e tecido normal.

PARÂMETROS DCE SEMIQUANTITATIVO	CAP (MÉDIA±DP)	TECIDO NORMAL (MÉDIA±DP)	VALOR DE P*
TTP (s)	118,20±29,91	139,64±27,65	<0,001
WIR (s ⁻¹)	80,48±31,9	43,38±25,71	<0,001
WOR (s ⁻¹)	11,65±7,81	6,72±4,63	<0,001

Abreviaturas: DCE – estudo dinâmico com contraste; CAP – carcinoma da próstata; TTP – tempo até ao pico; WIR – taxa de wash-in; WOR – taxa de wash-out; DP – Desvio padrão.

*Teste *T* de *student* para amostras emparelhadas

A análise da curva ROC mostrou que o parâmetro TTP obteve significância estatística na separação entre tecido normal e maligno, com uma AUC de 72%. Um *cutoff* de 130,54s, permitiu obter uma sensibilidade, especificidade e acurácia de 79,5%, 58% e 68,6%, respetivamente (cf. Figura 19).

Foi realizada também uma correlação entre as métricas do ADC e da DCE não se tendo verificado nenhuma correlação moderada ou forte que apresentasse significância estatística.

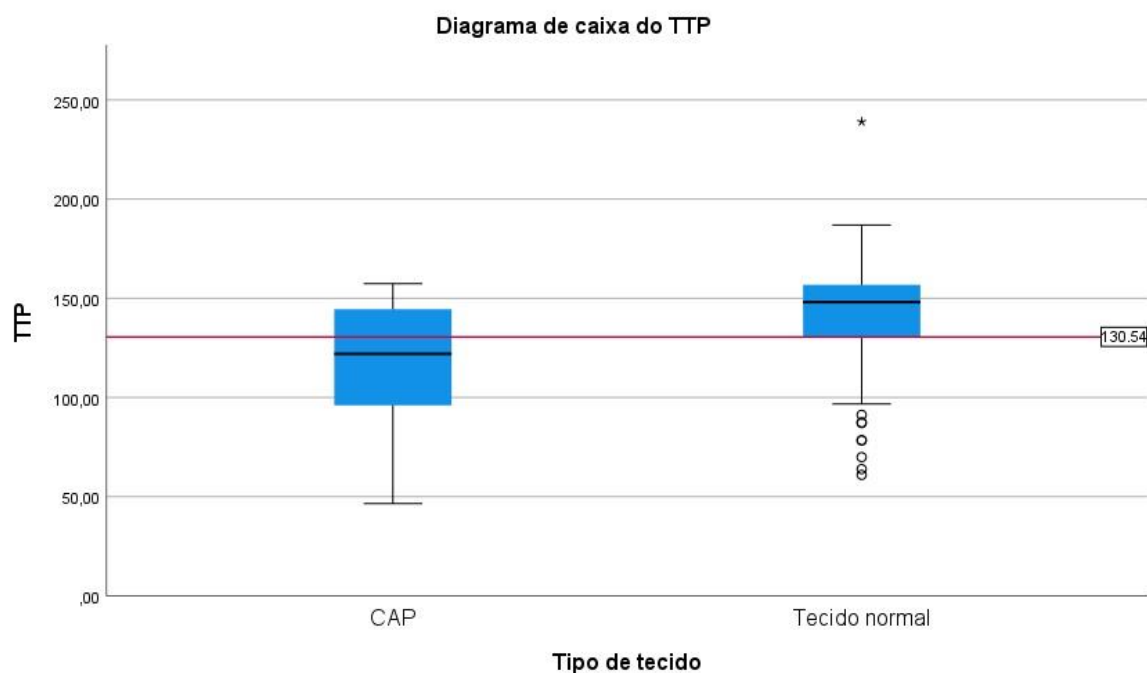


Figura 19 – Diagrama de caixa do parâmetro tempo até ao pico para o carcinoma da próstata e tecido normal. Valor de *cutoff* estimado para o parâmetro semiquantitativo tempo até ao pico. TTP – tempo até ao pico; CAP – carcinoma da próstata.

4. Discussão

A utilização da RM está amplamente estudada e validada clinicamente para estudo da próstata (48). Este método imagiológico permite avaliar a anatomia, a angiogénese e a densidade celular da próstata de forma não invasiva (3).

Com a elaboração deste trabalho pretendeu-se aprofundar o conhecimento sobre o papel da técnica de DWI e DCE aplicados ao estudo da próstata, nomeadamente na diferenciação e caracterização do CAP.

A técnica de difusão encontra-se bem implementada no estudo da próstata encontrando-se na literatura vários trabalhos desenvolvidos por diferentes grupos de investigação que demonstram a sua utilidade no exame de RMMP da próstata (3,12,48,61,89,90,92). Para além da sua aplicação e leitura qualitativa da imagem, o potencial quantitativo da métrica de ADC tem sido explorado. Na distinção entre CAP e tecido normal os *cutoffs* dos valores de ADC, segundo as guidelines atuais, variam entre 0,75 e 0,90 $\times 10^{-3}$ s/mm² (3,12,53)

Este estudo explorou o potencial da métrica do ADC na forma de ADC mínimo, ADC médio e ADC máximo na diferenciação entre tecido normal e maligno e a sua correlação com o grau de malignidade. Na semelhança de estudos anteriores, onde o ADC mostra ser um forte preditor de CAP, existindo diferenças significativas entre os valores de ADC para CAP e tecido normal, também neste estudo os valores de ADC foram menores no CAP do que no tecido normal (88,91,93,94,96,97). O valor de ADC médio no primeiro método de delimitação de ROI foi de $0,82 \pm 0,18 \times 10^{-3}$ s/mm² o que vai de encontro ao relatado por Emad-Eldin *et al.* (93) onde o valor médio de ADC para CAP foi de $0,87 \pm 0,13 \times 10^{-3}$ s/mm². Também Hotker *et al.* (81) relataram um valor médio de ADC para CAP de $0,89 \times 10^{-3}$ s/mm².

A proliferação de células tumorais em lesões cancerígenas resulta num arranjo próximo de células tumorais anormais, compressão e deformação do espaço extracelular e restrição da difusão das moléculas de água. Isto pode levar a uma diminuição do teor de água e motilidade, induzindo uma diminuição no ADC (89).

Relativamente ao tecido normal o valor médio de ADC foi de $1,55 \pm 0,32 \times 10^{-3}$ s/mm². É um resultado esperado dado que o tecido normal não deve apresentar restrição hídrica, portanto possui valores de ADC mais elevados comparativamente com o tecido maligno. Este valor vai de encontro ao valor médio de ADC relatado por Rohani *et al.* (90). Numa análise do ADC por zona prostática verificou-se que o ADC médio para a ZP foi de $1,56 \pm 0,32 \times 10^{-3}$ s/mm² e para a GC foi de $1,26 \pm 0,23 \times 10^{-3}$ s/mm². Wu *et al.* (99) também relataram valores médios ADC maiores na ZP comparativamente com a GC para tecido não tumoral ($1,44 \pm 0,12 \times 10^{-3}$ s/mm² vs $1,33 \pm 0,16 \times 10^{-3}$ s/mm²). Numa revisão de estudos publicados, Jafar *et al.* (100) reportaram valores médios de ADC da próstata para tecido saudável na ZP e GC de $1,64 \times 10^{-3}$ s/mm² e $1,31 \times 10^{-3}$ s/mm², respetivamente, e valor médio combinado de $1,54 \times 10^{-3}$ s/mm². Estes são valores

esperados dado que o ADC do tecido normal é significativamente mais elevado na ZP devido à sua composição abundante de tecido glandular comparativamente com a GC que apresenta estroma compacto e fibras musculares lisas (29,53).

A definição de tecido normal neste estudo não exclui a probabilidade da presença de focos de HBP, prostatite ou outras lesões benignas. Embora se tenha tentado excluir lesões benignas na delimitação do ROI, não se pode garantir que não tenham sido incorporadas dado que os resultados histopatológicos também não são precisos na descrição da presença de lesões benignas. Este facto pode condicionar os valores de ADC apresentados para tecido normal na GC dado que habitualmente esta zona apresenta alterações hiperplásticas o que provavelmente também influencia os valores de ADC comparativamente à ZP.

O ADC médio é facilmente extraído do mapa ADC sendo que a maioria dos *softwares* disponíveis no mercado permitem o cálculo direto desta métrica (89). Neste estudo optou-se por realizar o cálculo do ADC através da IS nos diferentes valores de b adquiridos (b200 e b1000). O valor de ADC calculado diretamente a partir das IS é mais preciso e menos afetado pelo ruído que o valor de ADC calculado diretamente no respetivo mapa, que tende a ser sobrestimado (101). Por esse motivo será sempre preferencial o cálculo do ADC através das IS das imagens de DWI e não diretamente do mapa de ADC.

A grande maioria dos estudos de DWI aplicados à próstata, avaliam o papel da mesma com enfoque na métrica de ADC médio com performances que variam entre os 90% e 97%, explorando muito pouco o papel do ADC mínimo e do ADC máximo (102–104). Neste estudo optou-se por explorar valores de ADC mínimo, médio e máximo quer da lesão alvo como das áreas de tecido normal para uma análise mais completa do potencial da métrica do ADC. A AUC dos respetivos ADC mínimo, médio e máximo foram de 89,2%; 99%; 97,4%; e 94,5%; 100%; 100%, variando de acordo com a metodologia do ROI. Nestes resultados verifica-se que globalmente qualquer uma das métricas atinge valores de performance muito elevados.

A definição do método mais preciso para medir o ADC continua em debate com diferentes opções sob investigação além do ADC médio, também o ADC mínimo e o *ADCratio* têm mostrado resultados promissores na diferenciação e agressividade do CAP(92).

O ADC mínimo, que se traduz no menor valor de ADC dentro de uma lesão tumoral, corresponde ao local de maior celularidade dentro de tumores heterogéneos. Dado que o CAP mostra heterogeneidade patológica, com características de multifocalidade, e heterogeneidade de características radiológicas, tem sido sugerido que o valor mínimo de ADC pode ser importante no diagnóstico diferencial (92,99). Wu *et al.* mostraram que o ADC mínimo foi mais sensível na deteção da agressividade do CAP comparativamente com o ADC médio (99).

Também o *ADCratio* tem-se mostrado uma ferramenta confiável e reproduzível na quantificação da restrição da difusão para CAPCS (105). Vários autores descrevem que o *ADCratio* mostrou capacidade significativa para discriminar CAP com GS 7(3+4) de GS 7(4+3) (81,97,105,106). Embora esta seja uma ferramenta com bons resultados, a mesma não foi explorada neste estudo.

Foi possível, portanto, verificar que apesar da melhor performance do ADC máximo com um dos modelos de marcação do ROI ter obtido a maior acurácia, tanto o ADC médio como o mínimo (nessa mesma metodologia de ROI) obtiveram performances sobreponíveis, o que demonstra que possivelmente a metodologia de definição do ROI poderá ter potencialmente maior relevância do que a métrica de ADC utilizada por si só.

Neste trabalho de investigação foram explorados dois métodos de delimitação de ROI. Embora tenha sido descrito por Ueno *et al.* (107) que a variação no método de desenho da ROI não tinham influência no desempenho diagnóstico para medições de ADC na próstata, no nosso estudo verificou-se o contrário.

No primeiro método de delimitação de ROI as métricas de ADC avaliadas obtiveram acurácias entre 83,5% e 93,2%. Já no segundo método verificaram acurácia entre 96% e 100%.

Estes resultados poderão ser explicados pelo facto de o ROI do segundo método ser de dimensões mais pequenas incluindo apenas a parte mais sólida da lesão correspondendo ao tumor viável e onde teoricamente a restrição será superior, o que condiciona também uma menor variabilidade dos valores de ADC. A parte mais sólida da lesão representa a parte mais celular e o ADC aí estimado pode ser mais adequado na diferenciação da lesão. Também o uso de uma ROI mais pequena permite excluir áreas necróticas e os bordos externos da lesão que apresentam menor restrição. Já o recurso à ROI a circunscrever toda a lesão contribui para um aumento da estimativa do ADC (108).

O tamanho da ROI usada no segundo método de delimitação da lesão foi de 20mm² por forma a incluir apenas a lesão. Embora na literatura não esteja descrito o tamanho da ROI apropriada para determinar os valores de ADC, o tamanho escolhido neste estudo está dentro de um intervalo verificável em outros estudos. Jyoti *et al.* (105) definiram um tamanho de ROI de 5-10mm² enquanto que Barret *et al.* (109) utilizaram uma ROI de 30-33mm². Adubeiro *et al.* (110) utilizaram uma ROI fixa de 21,75mm² para o tecido glandular saudável e uma ROI a circundar a lesão, na região hiperintensa das imagens de DWI com b 2000 s/mm². Embora como se verificou, uma ROI de reduções inferiores possa ter melhor performance, a baixa RSR pode constituir um problema nestas situações. Este aspeto deverá ser considerado aquando da definição da metodologia de ROI e respetiva área/volume do mesmo para que os valores de ADC não sejam irremediavelmente contaminados pelo ruído. Embora no nosso estudo a quantificação da RSR não tenha sido efetuada, considerando trabalhos semelhantes na área e os resultados atingidos, pode considerar-se que esta questão foi ultrapassada.

A definição de *cutoffs* na literatura sempre foi um tema algo controverso, já que variabilidade de protocolos, metodologias e métricas de ADC utilizadas, tem como consequência uma variabilidade dos respectivos valores de ADC das lesões e tecido maligno. Vários estudos realizados no passado estabeleceram valores de *cutoff* com base nas suas pesquisas (87,104,111–115).

Neste estudo foram obtidos valores de *cutoff* para as métricas de ADC analisadas, em ambos os métodos de delimitação de ROI. No primeiro método de delimitação, o valor de *cutoff* definido para o ADC_{min} com a melhor performance diagnóstica foi de 1,069 e $1,116 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$; para o ADC_{med} o valor de *cutoff* foi de $1,142 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$; para o ADC_{max} os valores de *cutoff* foram de 1,261 e $1,268 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$. No segundo método de delimitação da ROI o valor de *cutoff* para o ADC_{min} foi de $0,722 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$; para o ADC_{med} foi de $0,851 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$; para o ADC_{max} foi de $0,848 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$.

No primeiro método de delimitação a ROI obteve-se um valor de ADC_{med} de *cutoff* de $1,142 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ que pode diferenciar, neste estudo, tecido maligno de tecido normal, prevendo que lesões abaixo desse valor correspondam a lesões de CAP. Tanimoto *et al.* (114), embora com um pequeno número de casos, demonstraram que um valor de *cutoff* de ADC entre CAP e tecido não maligno varia entre 1,14 e $1,18 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$. Tamura *et al.* (115) demonstraram um valor de *cutoff* de ADC na diferenciação entre CAP e tecido benigno na ZP de $1,120 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Estes valores são semelhantes aos encontrados no presente estudo. Para o segundo método de delimitação da ROI, o valor de *cutoff* para o ADC_{med} foi de $0,851 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$. Este valor mostra-se de acordo com o limiar sugerido pelo PI-RADS entre 0,75 e $0,90 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ como *cutoff* de ADC tumoral (12).

No entanto, não existe um valor definido de *cutoff* na métrica do ADC que possa ser empregue de forma confiável para diferenciar CAP de tecido normal, e comparar estudos torna-se um desafio, dado que vários fatores condicionam o valor de ADC: diferentes valores de b usados nos cálculos do ADC; diferentes métodos de delimitação de ROI e medição de IS; diferença nos parâmetros de aquisição (TE, TR); variabilidade das características do equipamento (campo magnético, gradientes, antenas de recepção). Estas limitações condicionam o uso da análise quantitativa do ADC e por esse motivo entende-se que seja dado maior enfoque, pelas *guidelines*, à análise qualitativa uma vez que permite uniformizar os estudos.

Nos estudos publicados, os valores de *cutoff* definidos na diferenciação de tecido maligno usam como referência para estimar as curvas ROC a métrica de ADC médio. Os valores de ADC mínimo apenas são referidos, com potencial, na diferenciação entre GS para estudo do CAP. Para os valores de ADC máximo não existem estudos até ao momento que explorem o potencial desta métrica no estudo do CAP.

Outros trabalhos em órgãos como a mama e o fígado mostram o elevado potencial do ADC mínimo na diferenciação entre tecido tumoral e tecido benigno (61,116–118). No entanto, uma meta-análise realizada por Surov *et al.* (119) onde foi correlacionada a métrica de ADC mínimo com a celularidade do tumor, em diferente tumores e numa grande coorte, obteve-se moderada correlação. No entanto, o coeficiente de

correlação relatado não difere significativamente em comparação com o ADC médio, concluindo que o ADC mínimo não representa a melhor métrica para refletir a celularidade.

Um estudo conduzido por Ren *et al.* (120) explorou os valores mínimo, médio e máximo do ADC na diferenciação entre pancreatite autoimune e adenocarcinoma ductal pancreático, encontrando superior desempenho diagnóstico para a métrica do ADC máximo (AUC de 92%).

Por outro lado, o ADC mínimo revela potencial na diferenciação do grau histológico do tumor com vários estudos desenvolvidos que demonstram esse potencial em órgãos como o cérebro (121), fígado (122) e até mesmo na próstata (99).

A classificação de *Gleason* é a utilizada com maior frequência na graduação histológica do CAP devido à sua associação com os parâmetros biológicos e de prognóstico do CAP. Por esse motivo, tornou-se um importante índice de referência para o tratamento do CAP (123). Reconhece-se que a possibilidade de estratificação do GS através da métrica do ADC é de relevância clínica uma vez que poderá ser utilizada como ferramenta auxiliar na definição da abordagem terapêutica, com a vantagem de ser um método não invasivo (97).

As amostras de prostatectomia radical atualizam o GS em até 36% dos doentes com CAP clinicamente insignificante e baixam o GS em até 56% dos doentes com CAPCS verificando-se, portanto, que existe uma maior percentagem de *downgrade* do que *upgrade* em relação ao GS derivado de amostras por biópsia (6). Uma das vantagens da RM, quando realizada pré-biópsia, assenta no facto de permitir direcionar a biópsia prostática à lesão ou lesões suspeitas apresentando uma maior taxa de deteção de CAPCS e reduzindo o número de biópsias desnecessárias (3,39,49).

Vários autores têm explorado a estratificação do GS através do valor de ADC (88,89,98,90–97). Seria de esperar que o valor de ADC do CAP decaísse à medida que o GS do tumor aumenta dado que GS mais elevado indica pouca diferenciação celular do tumor com perda de estruturas glandulares e maior celularidade. Portanto, seria presumível uma correlação negativa significativa entre os valores de ADC e o GS no CAP (124).

Numa revisão sistemática por Surov *et al.* (124) onde analisaram as relações entre o ADC e o GS no CAP, foi encontrada uma correlação agrupada moderada entre o ADC e o GS ($\rho=-0,45$) (124). Meyer *et al.* (98), numa revisão sistemática e meta análise, mostraram que lesões de CAP com GS7 são heterogêneas em termos de valores de ADC, sendo que CAP com GS7 (3+4) apresentavam valores de ADC mais elevados comparativamente com o CAP com GS7 (4+3), no entanto também mostraram que os valores de ADC de diferentes GS do CAP se sobrepuseram.

No presente estudo não se observaram correlações entre os valores de ADC e GS das lesões de CAP. Este resultado pode ser explicado pela inclusão de poucos casos com GS elevado, GS8 (9,1%) e GS9 (10,1%),

bem como a utilização maioritária (69,3%), como referência histológica, a análise de fragmento extraído através de biópsia que pode diferir da análise da peça cirúrgica ressecada. Observou-se, ainda, sobreposição de valores de ADC entre os diferentes GS.

Outro fator importante a ter em conta diz respeito aos valores de b usados para cálculo do ADC. Sabe-se que a estimativa do valor de ADC requer estudos de DWI com diferentes valores de b mas atualmente não existe consenso sobre o número e valor de b ideal para o CAP. A combinação dos valores de b pode afetar substancialmente a distinção entre CAP e tecido normal (125). Adubeiro *et al.* (110) demonstraram que os valores de ADC para o CAP e tecido normal variam substancialmente com diferentes combinações de valores de b . Não se pode excluir também que a correlação entre valores de ADC e GS do CAP possa ser influenciada por diferentes valores de b . Neste trabalho de investigação não foi possível realizar essa análise comparativa.

Neste estudo foi utilizada a combinação de valores de b 200–1000 s/mm², sendo que outros autores utilizam valores de b na faixa dos 0–1600 s/mm² (88,90,91,93,94,96,97). As imagens com valor de b 2000 s/mm² não foram selecionadas para o cálculo do ADC por dois motivos distintos. A literatura descreve que em valores acima de b 1000 s/mm² o comportamento de difusão passa a possuir um decaimento de sinal não gaussiano, sendo que por isso o modelo monoexponencial deixa de ser teoricamente o ideal (12,95). Por outro lado, o facto de o protocolo da DWI do b 2000 s/mm² ter sido adquirido isoladamente com parâmetros distintos do b 200 s/mm² e 1000 s/mm², inviabiliza também essa análise.

Este estudo explorou também o papel do DCE, nomeadamente na análise semiquantitativa dos parâmetros extraídos da curva intensidade-tempo e correlacionou-os com o GS da lesão e os valores de ADC obtidos para o CAP. Tentou-se, ainda, determinar os valores de *cutoff* para os parâmetros individuais analisados que permitissem diferenciar CAP e tecido normal.

As *guidelines* atuais consideram que o DCE apresenta um valor limitado na interpretação da RMMP da próstata, embora ainda recomendem o seu uso. Dados recentes mostram limitações do DCE comparativamente com a T2W e a DWI, mas a sua correlação com estas sequências é aconselhada na avaliação da ZP pois pode aumentar a precisão do diagnóstico e detetar pequenos CAPCS (10, 41, 59).

Devido à falta de padronização das características a serem incluídas na análise pelo método semiquantitativo do DCE, atualmente a análise é apenas qualitativa (realce positivo ou negativo) sendo opcional a análise da curva de intensidade-tempo (10, 30, 64). Vários estudos comparam os valores da análise semiquantitativa da curva de intensidade-tempo do DCE mas não existe consenso sobre qual o parâmetro ou parâmetros que melhor retratam o CAP e permitem estabelecer um valor limiar sob o qual seja possível distinguir CAP de tecido normal (19,83,84). Isto deve-se em grande parte, às diferenças nos protocolos de aquisição e metodologia entre instituições e estudos.

Neste estudo foi utilizado o método semiquantitativo por ser o método mais disponibilizado e de fácil acesso comparativamente com o método quantitativo. Foram apenas analisados os parâmetros de TTP, WIR e WOR pois são os descritos com maior frequência na literatura na avaliação do CAP (19,83,84,86). Estes parâmetros refletem o aumento do suprimento sanguíneo na área tumoral devido à neoangiogénese, o que determina o aumento tanto da densidade como da permeabilidade dos vasos sanguíneos dentro do tecido (83).

Neste trabalho a análise da curva intensidade-tempo mostrou-se limitada na eficácia para caracterização das lesões de CAP dado que se verifica uma sobreposição considerável dos tipos de curva para CAP e tecido normal, sendo que a maioria das lesões de CAP apresenta curvas do tipo II (81,82%). Estes achados vão de encontro ao publicado por Kim *et al.* (84) onde os focos de CAP apresentaram maioritariamente curvas do tipo II, bem como os focos de tecido saudável. No entanto, curvas do tipo III apenas foram registadas em lesões de CAP. Este tipo de curva é indicativo de malignidade o que se mostra em concordância com os resultados deste estudo para a curva do tipo III (58).

Foram comparados os parâmetros semiquantitativos medidos no tecido normal e no CAP. Os resultados obtidos mostraram-se significativamente diferentes entre o CAP e o tecido normal ($p < 0.001$), com o TTP e WIR mais rápida no CAP o que se mostra consistente com o relatado por Kim *et al.*, (84). Também Isebaert *et al.* (19) relataram resultados semelhantes embora para campos magnéticos de 1,5T.

Entre os parâmetros investigados da DCE, o TTP apresentou a maior AUC (71,8%) com sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica para CAP de 79,5%, 58% e 68,8%, respetivamente, com um *cutoff* de 130,4 s. Os focos de CAP geralmente mostram um fluxo sanguíneo mais intenso e rápido o que é verificado neste estudo através da comparação dos valores de TTP para o tecido normal, os quais se mostram significativamente superiores aos valores para CAP ($p < 0.001$).

Kim *et al.* (84) demonstraram que o parâmetro *wash-in* foi o ideal na discriminação do CAP. Também no estudo de Isebaert *et al.* (19) o parâmetro *wash-in* mostrou a melhor acurácia na discriminação do CAP, embora tenham relatado uma sensibilidade e especificidade de 40% e 94%, respetivamente, com o parâmetro TTP para um *cutoff* de 56,25 s. Uysal *et al.* (96) mostraram que o parâmetro TTP permitiu diferenciar CAP de prostatite para um *cutoff* de 152.5 s com sensibilidade e especificidade de 87,1% e 93,2%, respetivamente.

Sung *et al.* (126) num estudo realizado para avaliar o valor do diagnóstico auxiliado por computador vs parâmetros de perfusão no diagnóstico de CAP por DCE em RM 3T, mostrou que parâmetros semiquantitativos de TTP, WIR e WOR apresentaram precisão na deteção de CAP. Valores de TTP de 47 s, WIR de $13,3 \text{ s}^{-1}$ e WOR de $0,314 \text{ s}^{-1}$ foram definidos como *cutoffs* para determinar a presença de CAP, com AUC de 85,9%, 87,4% e 83,4%, respetivamente.

Tal como verificado para a métrica de ADC, também a definição de valores de *cutoff* dos parâmetros semiquantitativos de DCE para discriminar CAP se mostra limitada. Diferenças na resolução temporal e taxas de injeção podem facilmente alterar a forma das curvas intensidade-tempo dificultando a comparação e quantificação. Também a variabilidade inter-paciente dificulta a definição de valores limiares para cada parâmetro (126).

Embora exista alguma discrepância entre os estudos no que diz respeito ao parâmetro semiquantitativo ideal a ser utilizado na diferenciação do CAP, todos eles indicam que os parâmetros semiquantitativos de DCE são capazes de diferenciar tecido maligno de tecido normal/benigno (19,83,84,86,96).

O parâmetro TTP mostrou-se mais baixo nas lesões de CAP classificadas com o tipo de curva III, com intervalo de valores entre 46,58 s e 69,97 s. Padrões de curva do tipo III com valores de TTP extremamente baixos podem ser considerados altamente sugestivos de CAP sendo que o TTP é considerado baixo em valores inferiores a 60s (96). Incluir estes achados na análise semiquantitativa do DCE pode fornecer valor incremental no diagnóstico de CAP para além dos achados anatómicos das sequências convencionais da RMMP.

O parâmetro WOR mostrou resultados semelhantes aos já descritos por outros autores (19,84,96). Neste estudo obtiveram-se valores de WOR no CAP superiores aos do tecido normal o que indica que a WOR ocorreu de forma mais rápida no CAP sendo esta uma característica atribuída ao tecido maligno.

O tecido prostático normal devido à grande estrutura vascular da próstata normal apresenta um aumento progressivo de contraste com um realce máximo de contraste prolongado (84). Esta informação é corroborada pelos resultados dos parâmetros semiquantitativos para o tecido normal registados neste estudo comparativamente com os parâmetros registados para o CAP. A WIR com valor médio de $43,38 \pm 25,71 \text{ s}^{-1}$ mostra que a velocidade de captação do contraste é mais lenta no tecido normal comparativamente com o CAP. O TTP com valor médio de $139,64 \pm 27,65 \text{ s}$ mostra que o tempo que decorre desde o início da captação de contraste até ao máximo realce é mais prolongado no tecido normal do que no CAP. Estes valores são semelhantes aos relatados por Sanz-Requena *et al.* (86).

Na análise do tecido normal por zona prostática, a diferença dos valores médios dos parâmetros semiquantitativos é mínima. Dado que a irrigação da GC e ZP é realizada pela mesma artéria não seria espectável diferenças significativas entre tecidos (70). Também a literatura não refere estudos nesse sentido, não se encontrando valores de tecido normal diferenciados por zonas prostáticas.

Não se obtiveram correlações significativas entre os parâmetros semiquantitativos de DCE e o GS do tumor o que pode ser explicado pelas mesmas razões acima descritas para o ADC: reduzida amostra de GS mais elevados [GS8 (9,1%) e GS9 (10,1 %)]; uso maioritário de biópsia prostática como referência

histológica; sobreposição de valores dos parâmetros semiquantitativos de DCE entre os diferentes GS. O par de valores de b utilizado pode também ter influência nestes resultados.

Não foram encontradas correlações significativas entre as métricas de ADC e os parâmetros semiquantitativos de DCE para o CAP.

Embora o papel do DCE, na literatura seja um pouco controverso, este apenas se limita à análise qualitativa da imagem. Os resultados deste estudo indicam que o DCE é um método viável e prático e, quando bem aplicado mostra-se adequado na prática clínica. Embora a análise da curva de intensidade-tempo não permita diferenciar o CAP do tecido normal, o parâmetro semiquantitativo TTP mostra ser o mais preciso para diferenciação de CAP de tecido normal. Nos casos onde a DWI possa não ser passível de ser considerada na análise (presença de artefactos de distorção) a DCE passa a ter um papel mais relevante sendo que a análise semiquantitativa pode auxiliar nesse propósito.

A inclusão de indivíduos no estudo foi limitada aqueles que apresentavam um intervalo máximo de seis meses entre a realização do exame de RM e o resultado histológico da lesão, uma vez que este não parece ser afetado por intervalos de tempo desta magnitude (127).

Neste estudo optou-se por desenhar a ROI das lesões na imagem de difusão em $b2000 \text{ s/mm}^2$, dado que o contraste entre tecido maligno e tecido normal é mais elevado neste valor de b, correspondendo a lesão de CAP à área de maior restrição. O mapa ADC apresenta baixa RSR pelo que é preferível desenhar a ROI diretamente nas imagens de difusão (com valor de b mais elevado e levando sempre em conta os achados no mapa ADC) usando-a como referência para definir os limites da lesão (65,128). As imagens de difusão e as imagens de T2W e T1w foram avaliadas em conjunto por forma a garantir que se excluía da demarcação da ROI qualquer componente hemorrágica. Foi ainda confirmada a existência da lesão no mapa ADC e/ou T2w.

A escolha do método de delimitação da ROI recaiu sobre uma ROI 2D dado que é um método mais rápido e não necessita de *software* dedicado comparativamente com a ROI 3D e que segundo a literatura aparente não influenciar a performance diagnóstica (129).

O presente estudo teve várias limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo com um número limitado de participante com uma faixa estreita de GS, sendo que a maioria apresentava GS7.

Os doentes incluídos no estudo apresentavam resultado histológico de amostras provenientes de biópsia e/ou prostatectomia, no entanto não estavam disponíveis os mapas histopatológicos da prostatectomia e a biópsia não era precisa na identificação do local da lesão. A correspondência do delineamento da lesão nas imagens da RMMP e do resultado da histopatologia pode ser potencialmente imperfeita e o tumor pode não ter sido refletido com precisão. Seria interessante que o estudo fosse realizado tendo

conhecimento exato da localização da lesão, nomeadamente através dos mapas histopatológicos da prostatectomia radical.

O facto de o cálculo do ADC ter sido realizado através das medições das intensidades de sinal da lesão em $b200 \text{ s/mm}^2$ e $b1000 \text{ s/mm}^2$ e não ter sido extraído diretamente do mapa ADC, como nos estudos analisados, pode justificar algumas discrepâncias nos resultados obtidos (3,12,48,61,81,89,90,92,93,99,100). Futuramente seria interessante perceber se existem diferenças significativas entre estes dois métodos de cálculo do valor de ADC que possam influenciar os resultados, nomeadamente aplicados ao estudo do CAP.

Os valores registados para o tecido normal foram calculados usando a histopatologia como orientação, o relatório médico da RMMP e a inspeção visual das imagens, o que não está de acordo com a definição do verdadeiro valor de ADC do tecido normal o qual não pode ser calculado sem o risco de incorporar pequenos focos tumorais "invisíveis" à RMMP.

Neste estudo não foi avaliada a variabilidade intra-observador e inter-observador no que diz respeito à definição das ROI, o que limita também a reprodutibilidade do estudo.

Relativamente à análise da difusão, este estudo apenas abordou o modelo monoexponencial, no entanto existem outros modelos como o modelo de curtose e o modelo biexponencial que poderão ser importantes na caracterização de lesões como já demonstrado em estudos recentes (7,61,130).

Quanto a análise do DCE, apenas foi explorado o método semiquantitativo no entanto o método quantitativo tem mostrado bons resultados com informação valiosa sobre o comportamento do CAP (77).

5. Conclusão

O CAP, sendo a quinta causa de morte por neoplasia em países desenvolvidos, mostra-se um importante tema de investigação e discussão científica, despertando o interesse da sociedade em geral.

Apesar de o diagnóstico definitivo de CAP ser validado pela histologia, a RM tem-se mostrado como método de excelência para o estudo de CAP combinando sequências morfológicas e funcionais que permitem a análise de várias características tumorais diferenciadas.

Com a realização deste estudo mostramos o papel e importância das técnicas de DWI e DCE no estudo da próstata tendo sido possível avaliar a performance diagnóstica das métricas de DWI monoexponencial e DCE semiquantitativa na diferenciação entre CAP e tecido normal.

A difusão mostra-se uma técnica imprescindível e confiável no diagnóstico de CAP permitindo, através da métrica do ADC distinguir CAP de tecido normal. A metodologia de definição do ROI aparenta ser um fator decisivo e com grande influência nos valores de ADC. Uma ROI limitada a uma zona central da lesão poderá ser a melhor forma de análise do ADC. Por esse motivo deverá ser tida em consideração na análise comparativa entre estudos já que influencia a performance diagnóstica.

Embora as *guidelines* atuais considerem o papel do DCE secundário e limitado à avaliação da ZP, este estudo mostrou diferenças significativas entre os valores para CAP e tecido normal, com o parâmetro TTP a apresentar a melhor performance diagnóstica.

Referências Bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
2. EAU Guidelines: Prostate Cancer | Uroweb [Internet]. [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5>
3. Ward RD, Purysko AS. Magnetic Resonance Imaging of Prostate Adenocarcinoma: Detection and Staging. *Top Magn Reson Imaging*. 2020;29(1):17–30.
4. Tewari AK, Whelan P, Graham JD. Prostate Cancer, Diagnosis and Clinical Management [Internet]. 1st ed. Wiley-Blackwell; 2014. 8, 16 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9>
5. Correias JM, Halpern EJ, Barr RG, Ghai S, Walz J, Bodard S, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol [Internet]*. 2020 Apr 18 [cited 2021 Jun 29];39(3):661–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03193-0>
6. Goel S, Shoag JE, Gross MD, Al Hussein Al Awamlh B, Robinson B, Khani F, et al. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol [Internet]*. 2020;3(1):10–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.08.001>
7. Yao W, Liu J, Zheng J, Lu P, Zou S, Xu Y. Study on diagnostic value of quantitative parameters of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging (IVIM-DWI) in prostate cancer. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):3696–702.
8. Lee CC, Chang KH, Chiu FM, Ou YC, Hwang JI, Hsueh KC, et al. Using ivim parameters to differentiate prostate cancer and contralateral normal tissue through fusion of mri images with whole-mount pathology specimen images by control point registration method. *Diagnostics*. 2021;11(12).
9. Vilanova JC (Joan C., Catalá V, Algaba F, Laucirica O. Atlas of multiparametric prostate MRI. Springer; 2018. 23–46; 49 p.
10. Rosenkrantz AB. MRI of the Prostate: A Practical Approach. Vol. 59, *Acta Radiologica*. Thieme; 2017. 11 p.
11. Boesen L, Chabanova E, Løgager V, Balslev I, Mikines K, Thomsen HS. Prostate cancer staging with extracapsular extension risk scoring using multiparametric MRI: a correlation with histopathology. *Eur Radiol*. 2015;25(6):1776–85.
12. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. Pi-Rads Prostate Imaging – Reporting and Data System versão 2.1 [Internet]. American College of Radiology. 2019. Available from:

from:

- <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/PIRADS/PIRADS V2.pdf>
13. Scialpi M, Martorana E, Scialpi P, D'Andrea A, Torre R, Di Blasi A, et al. Round table: arguments in supporting abbreviated or biparametric MRI of the prostate protocol. *Abdom Radiol* [Internet]. 2020;45(12):3974–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02510-w>
 14. Purysko AS, Rosenkrantz AB, Turkbey IB, Macura KJ. Radiographics update: PI-RADS version 2.1—a pictorial update. *Radiographics*. 2020;40(7):E33–7.
 15. Chatterjee A, Gallan AJ, He D, Fan X, Mustafi D, Yousuf A, et al. Revisiting quantitative multiparametric MRI of benign prostatic hyperplasia and its differentiation from transition zone cancer. *Abdom Radiol* [Internet]. 2019;44(6):2233–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01936-1>
 16. Berman RM, Brown AM, Chang SD, Sankineni S, Kadakia M, Wood BJ, et al. DCE MRI of prostate cancer. *Abdom Radiol*. 2016;41(5):844–53.
 17. Parra NA, Lu H, Li Q, Stoyanova R, Pollack A, Punnen S, et al. Predicting clinically significant prostate cancer using DCE-MRI habitat descriptors. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Jun 30];9(98):37125–36. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/26437/text/>
 18. Kim SH, Choi MS, Kim MJ, Kim YH, Cho SH. Role of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging in characterization and grading of prostate cancer. *Eur J Radiol* [Internet]. 2017;94(May):154–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.06.021>
 19. Isebaert S, De Keyzer F, Haustermans K, Lerut E, Roskams T, Roebben I, et al. Evaluation of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters for prostate cancer in correlation to whole-mount histopathology. *Eur J Radiol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2022 Mar 29];81(3):e217–22. Available from: <http://www.ejradiology.com/article/S0720048X11001665/fulltext>
 20. Moore KL. *Anatomia Orientada para a Clínica*. 7th ed. GUANABARA KOOGAN LTDA.; 2014.
 21. Drake, Richard L.; Vogl, A. Wayne; Mitchell AWM. *Gray's Anatomy for Students*. 4th ed. Springer; 2020. 487 p.
 22. Graaff V De. *Human Anatomy*. 6th ed. The McGraw-Hill; 2001. 708, 709 p.
 23. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Exam Preparatory Manual for Undergraduates: Pathology. Elsevier; 2021. 975–983 p.
 24. Hall JE. *Guyton and Hall. Textbook of Medical Physiology*. 30th ed. Elsevier; 2016. 1024 p.
 25. Standring S. *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41st ed. 2016. 1266–1270 p.
 26. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. Gastroenterology. Elsevier; 2019. 523 p.
 27. Bhavsar A, Verma S. *Anatomic Imaging of the Prostate*. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
 28. Jung AJ, Westphalen AC. *Imaging Prostate Cancer*. *Radiol Clin North Am* [Internet].

- 2012;50(6):1043–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2012.08.001>
29. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2017 Mar;56(2):197–209. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.10.003>
 30. Kirby RS. *An Illustrated Pocketbook of Prostatic Diseases*. 2nd ed. Vol. 1. The Parthenon Publishing Group; 2004. 31–44 p.
 31. Zhang L, Wang Y, Qin Z, Gao X, Xing Q, Li R, et al. Correlation between prostatitis, benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 30];11(1):177–89. Available from: </pmc/articles/PMC6930406/>
 32. Pirola GM, Verdacchi T, Rosadi S, Annino F, De Angelis M. Chronic prostatitis: Current treatment options. *Res Reports Urol*. 2019;11:165–74.
 33. Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P, et al. Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;94:1064–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.016>
 34. Guimaraes CTS, Sauer LJ, Romano RFT, Pacheco EO, Bittencourt LK. Prostate Benign Diseases. *Top Magn Reson Imaging*. 2020;29(1):1–16.
 35. Zaidi N, Thomas D, Chughtai B. Management of Chronic Prostatitis (CP). *Curr Urol Rep*. 2018;19(11).
 36. Chughtai B, Forde JC, Thomas DDM, Laor L, Hossack T, Woo HH, et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2:1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.31>
 37. GLOBOCAN. Colorectal – Estimated cancer incidence and mortality rates in 2020, both sexes, all ages. 2020;2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2020&mode=cancer&mode_population=regions&population=250&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&g
 38. Moch H, Amin MB, Argani P, Chevile J, Delahunt B. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. In: *WHO Classification of Tumours* [Internet]. 4th ed. IARC; 2016. p. 135–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429504011148>
 39. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243–62.
 40. SEER Training Prostate Cancer Treatment [Internet]. [cited 2021 Dec 31]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/prostate/>
 41. Houghton SC, Hankinson SE. Cancer progress and priorities: Prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(2):267–77.
 42. Gleason Score – Prostate Conditions [Internet]. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.prostateconditions.org/about-prostate-conditions/prostate-cancer/newly->

- diagnosed/gleason-score
43. Morphology & Grade | SEER Training [Internet]. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/prostate/abstract-code-stage/morphology.html>
 44. Magi-Galluzzi C, Przybycin CG, editors. Genitourinary pathology: Practical advances. Genitourinary Pathology: Practical Advances. Springer; 2015. 13–32 p.
 45. McNally CJ, Ruddock MW, Moore T, McKenna DJ. Biomarkers that differentiate benign prostatic hyperplasia from prostate cancer: A literature review. *Cancer Manag Res.* 2020;12:5225–41.
 46. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: A review. *JAMA – J Am Med Assoc.* 2017;317(24):2532–42.
 47. Prostate Conditions [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.prostateconditions.org/>
 48. Israël B, Leest M van der, Sedelaar M, Padhani AR, Zámecnik P, Barentsz JO. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 2: Interpretation. *Eur Urol.* 2020;77(4):469–80.
 49. Norris JM, Kinnaird A, Margolis DJ, Padhani AR, Walz J, Kasivisvanathan V. Developments in MRI-targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol.* 2020;30(1):1–8.
 50. Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF, Merriel SWD, Rowe EWJ, Bryant RJ, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Aug 7 [cited 2022 Feb 11];2(8). Available from: </pmc/articles/PMC6686781/>
 51. Minh Duc N, Quang Huy H, Lien Bang MT, Truong LM, Hoa PN, Thong PM. Clinical approach of perfusion-weighted imaging. *Imaging Med* [Internet]. 2018;10(3):69–78. Available from: <https://www.openaccessjournals.com/articles/clinical-approach-of-perfusionweighted-imaging-12590.html>
 52. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: A comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol.* 2014;15(5):554–77.
 53. Panda A, Gulani V, Ponsky L. Reading MRI of the Prostate [Internet]. Panda A, Gulani V, Ponsky L, editors. Reading MRI of the Prostate. Cham: Springer International Publishing; 2020. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99357-7>
 54. Khalifa F, Soliman A, El-Baz A, Abou El-Ghar M, El-Diasty T, Gimel'Farb G, et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review. *Med Phys.* 2014;41(12):1–32.
 55. Bard RL. Dynamic Contrast-Enhanced MRI Atlas of Prostate Cancer [Internet]. Dynamic Contrast-Enhanced MRI Atlas of Prostate Cancer. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-78423-4>

56. Tofts PS, Parker GJM. DCE-MRI: acquisition and analysis techniques. In: Barker P, Golay X, Zaharchuk G, editors. *Clinical Perfusion MRI* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 58–74. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CB09781139004053A015/type/book_part
57. Petralia G, Summers PE, Agostini A, Ambrosini R, Cianci R, Cristel G, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in oncology: how we do it. *Radiol Medica* [Internet]. 2020;125(12):1288–300. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01220-z>
58. Fabijańska A. A novel approach for quantification of time–intensity curves in a DCE-MRI image series with an application to prostate cancer. *Comput Biol Med* [Internet]. 2016 Jun;73:119–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010482516301007>
59. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* [Internet]. 2003 Mar;45(3):169–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X02003030>
60. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2007 Jun;188(6):1622–35. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.06.1403>
61. Taffel MT, Johnson EJ, Chandarana H. Diffusion Quantification in Body Imaging. *Top Magn Reson Imaging* [Internet]. 2017 Dec;26(6):243–9. Available from: <https://journals.lww.com/00002142-201712000-00004>
62. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol* [Internet]. 2016;8(9):785–98. Available from: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/full/v8/i9/785.htm>
63. Luna A, Vilanova JC. Functional Imaging in Oncology [Internet]. Luna A, Vilanova JC, Hygino da Cruz LC, Rossi SE, editors. Vol. 1, *Functional Imaging in Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-40412-2>
64. Koh DM, Thoeny HC, editors. *Diffusion-Weighted MR Imaging: Applications in the Body* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. (Medical Radiology). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-78576-7>
65. Luna A, Ribes R, Soto JA. Diffusion MRI Outside the Brain [Internet]. *Diffusion MRI Outside the Brain*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-21052-5>
66. Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *Eur J Radiol* [Internet]. 2010 Dec;76(3):314–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.02.018>

67. Kim JK, Jang Y-J, Cho G. Multidisciplinary Functional MR Imaging for Prostate Cancer. *Korean J Radiol* [Internet]. 2009;10(6):535. Available from: <https://www.kjronline.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2009.10.6.535>
68. Koh D-M, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel Incoherent Motion in Body Diffusion-Weighted MRI: Reality and Challenges. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 Jun;196(6):1351-61. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.10.5515>
69. Engels RRM, Israël B, Padhani AR, Barentsz JO. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 1: Acquisition. *Eur Urol*. 2020;77(4):457-68.
70. Sklinda K, Frączek M, Mruk B, Walecki J. Normal 3T MR Anatomy of the Prostate Gland and Surrounding Structures. *Adv Med* [Internet]. 2019 May 28;2019:1-9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/amed/2019/3040859/>
71. No Title. p. <https://radiopaedia.org/cases/pi-rads-v21-flowchar>.
72. Caglic I, Barrett T. Optimising prostate mpMRI: prepare for success. *Clin Radiol* [Internet]. 2019;74(11):831-40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.12.003>
73. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22(4):746-57.
74. Williams C, Khondakar N, Pinto P, Turkbey B. The Importance of Quality in Prostate MRI. *Semin Roentgenol* [Internet]. 2021;56(4):384-90. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ro.2021.08.005>
75. Parra NA, Lu H, Choi J, Gage K, Pow-Sang J, Gillies RJ, et al. Habitats in dce-mri to predict clinically significant prostate cancers. *Tomography*. 2019;5(1):68-76.
76. Sertdemir M, Schoenberg SO, Sourbron S, Hausmann D, Heinzlbecker J, Michaely HJ, et al. Interscanner comparison of dynamic contrast-enhanced mri in prostate cancer: 1.5 versus 3 T MRI. *Invest Radiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Mar 29];48(2):92-7. Available from: https://journals.lww.com/investigativeradiology/Fulltext/2013/02000/Interscanner_Comparison_of_Dynamic.5.aspx
77. Sun Y, Reynolds HM, Parameswaran B, Wraith D, Finnegan ME, Williams S, et al. Multiparametric MRI and radiomics in prostate cancer: a review. *Australas Phys Eng Sci Med* [Internet]. 2019;42(1):3-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13246-019-00730-z>
78. Chatterjee A, He D, Fan X, Wang S, Szasz T, Yousuf A, et al. Performance of Ultrafast DCE-MRI for Diagnosis of Prostate Cancer. *Acad Radiol* [Internet]. 2018;25(3):349-58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2017.10.004>
79. Tan CH, Paul Hobbs B, Wei W, Kundra V. Dynamic Contrast-Enhanced MRI for the Detection of Prostate Cancer: Meta-Analysis. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2015 Apr;204(4):W439-48.

Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.14.13373>

80. Afshari Mirak S, Mohammadian Bajgiran A, Sung K, Asvadi NH, Markovic D, Felker ER, et al. Dynamic contrast-enhanced (DCE) MR imaging: the role of qualitative and quantitative parameters for evaluating prostate tumors stratified by Gleason score and PI-RADS v2. *Abdom Radiol* [Internet]. 2020 Jul 23;45(7):2225–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-019-02234-6>
81. Hötker AM, Mazaheri Y, Aras Ö, Zheng J, Moskowitz CS, Gondo T, et al. Assessment of prostate cancer aggressiveness by use of the combination of quantitative DWI and dynamic contrast-enhanced MRI. *Am J Roentgenol*. 2016;206(4):756–63.
82. Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Villeirs G, Gill IS, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2020;17(1):41–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41585-019-0212-4>
83. Cristel G, Esposito A, Briganti A, Damascelli A, Brembilla G, Freschi M, et al. MpMRI of the prostate: is there a role for semi-quantitative analysis of DCE-MRI and late gadolinium enhancement in the characterisation of prostate cancer? *Clin Radiol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Mar 29];74(4):259–67. Available from: <http://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009926019300315/fulltext>
84. Kim SH, Choi MS, Kim MJ, Kim YH, Cho SH. Role of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging in characterization and grading of prostate cancer. *Eur J Radiol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Mar 29];94:154–9. Available from: <http://www.ejradiology.com/article/S0720048X17302760/fulltext>
85. Chatterjee A, Gallan AJ, He D, Fan X, Mustafi D, Yousuf A, et al. Revisiting quantitative multiparametric MRI of benign prostatic hyperplasia and its differentiation from transition zone cancer. *Abdom Radiol*. 2019;44(6):2233–43.
86. Sanz-Requena R, Martí-Bonmatí L, Pérez-Martínez R, García-Martí G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *Eur J Radiol* [Internet]. 2016;85(11):2119–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.09.022>
87. Si Y, Liu R. Diagnostic Performance of Monoexponential DWI Versus Diffusion Kurtosis Imaging in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2018 Aug;211(2):358–68. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.17.18934>
88. Łuczyńska E, Heinze-Paluchowska S, Domalik A, Ćwierz A, Kasperkiewicz H, Blecharz P, et al. The utility of diffusion weighted imaging (DWI) using apparent diffusion coefficient (ADC) values in discriminating between prostate cancer and normal tissue. *Polish J Radiol*. 2014;79(1):450–5.
89. Schieda N, Lim CS, Zabihollahy F, Abreu-Gomez J, Krishna S, Woo S, et al. Quantitative Prostate

- MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2021;53(6):1632–45.
90. Siti Rohani MY, Syazarina SO, Hamzaini AH. Use of diffusion weighted imaging (DWI) MRI in localizing prostate carcinoma. *J Comput Methods Sci Eng*. 2019;19(2):455–63.
 91. A.M. L, A.R. L, S.M. I, A.P. D, P.N. M. Role and application of diffusion-weighted imaging in evaluation of prostate cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2018;39(3):349–54. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623587782%0Ahttp://dx.doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo_41_17
 92. Manetta R, Palumbo P, Gianneramo C, Bruno F, Arrigoni F, Natella R, et al. Correlation between ADC values and Gleason score in evaluation of prostate cancer: Multicentre experience and review of the literature. *Gland Surg*. 2019;8(6):S216–22.
 93. Emad-Eldin S, Halim M, Metwally LIA, Abdel-Aziz RM. Diffusion-weighted MR imaging and ADC measurement in normal prostate, benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma. *Egypt J Radiol Nucl Med* [Internet]. 2014;45(2):535–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrm.2014.02.017>
 94. Yang X, Shan L, Cao H, Jiang X, Ma X. A valuable MRI examination method for prostate cancer screening. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Nov 25;99(48):e23134. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000023134>
 95. Shaish H, Kang SK, Rosenkrantz AB. The utility of quantitative ADC values for differentiating high-risk from low-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol*. 2017;42(1):260–70.
 96. Uysal A, Karaosmanoglu AD, Karcaaltincaba M, Akata D, Akdogan B, Baydar DE, et al. Prostatitis, the Great Mimicker of Prostate Cancer: Can We Differentiate Them Quantitatively with Multiparametric MRI? *Am J Roentgenol*. 2020;215(5):1104–12.
 97. Boesen L, Chabanova E, Løgager V, Balslev I, Thomsen HS. Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer gleason score at final pathology. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(2):446–53.
 98. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Discrimination between clinical significant and insignificant prostate cancer with apparent diffusion coefficient – A systematic review and meta analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1–11.
 99. Wu X, Reinikainen P, Vanhanen A, Kapanen M, Vierikko T, Ryymin P, et al. Correlation between apparent diffusion coefficient value on diffusion-weighted MR imaging and Gleason score in prostate cancer. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2017 Jan;98(1):63–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211568416301851>
 100. Jafar MM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cancer: Reported apparent diffusion coefficients, in-vitro and in-vivo reproducibility . *World J Radiol*. 2016;8(1):21.

101. Zeilinger MG, Lell M, Baltzer PAT, Dörfler A, Uder M, Dietzel M. Impact of post-processing methods on apparent diffusion coefficient values. *Eur Radiol*. 2017;27(3):946–55.
102. Shinmoto H, Tamura C, Soga S, Shiomi E, Yoshihara N, Kaji T, et al. An intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging study of prostate cancer. *Am J Roentgenol*. 2012;199(4):496–500.
103. Kim JH, Kim JK, Park B-W, Kim N, Cho K-S. Apparent diffusion coefficient: Prostate cancer versus noncancerous tissue according to anatomical region. *J Magn Reson Imaging [Internet]*. 2008 Nov;28(5):1173–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.21513>
104. Kim CK, Park BK, Kim B. Diffusion-weighted MRI at 3 T for the evaluation of prostate cancer. *Am J Roentgenol*. 2010;194(6):1461–9.
105. Jyoti R, Jain TP, Haxhimolla H, Liddell H, Barrett SE. Correlation of apparent diffusion coefficient ratio on 3.0 T MRI with prostate cancer Gleason score. *Eur J Radiol Open*. 2018;5(March):58–63.
106. Alessandrino F, Taghipour M, Hassanzadeh E, Ziaei A, Vangel M, Fedorov A, et al. Predictive role of PI-RADSv2 and ADC parameters in differentiating Gleason pattern 3 + 4 and 4 + 3 prostate cancer. *Abdom Radiol [Internet]*. 2019 Jan 31;44(1):279–85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-018-1718-6>
107. Ueno Y, Tamada T, Sofue K, Urase Y, Hinata N, Fujisawa M, et al. Do the variations in ROI placement technique have influence for prostate ADC measurements? *Acta Radiol Open*. 2022;11(3):205846012210865.
108. Nogueira L, Brandão S, Matos E, Nunes RG, Ferreira HA, Loureiro J, et al. Region of interest demarcation for quantification of the apparent diffusion coefficient in breast lesions and its interobserver variability. *Diagnostic Interv Radiol [Internet]*. 2015 Mar 9;21(2):123–7. Available from: <https://www.dirjournal.org/en/region-of-interest-demarcation-for-quantification-of-the-apparent-diffusion-coefficient-in-breast-lesions-and-its-interobserver-variability-131255>
109. Barrett T, Lawrence EM, Priest AN, Warren AY, Gnanapragasam VJ, Gallagher FA, et al. Repeatability of diffusion-weighted MRI of the prostate using whole lesion ADC values, skew and histogram analysis. *Eur J Radiol [Internet]*. 2019;110(November 2018):22–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.11.014>
110. Adubeiro N, Nogueira ML, Nunes RG, Ferreira HA, Ribeiro E, La Fuente JMF. Apparent diffusion coefficient in the analysis of prostate cancer: determination of optimal b-value pair to differentiate normal from malignant tissue. *Clin Imaging [Internet]*. 2018;47:90–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.09.004>
111. Esen M, Onur MR, Akpolat N, Orhan I, Kocakoc E. Utility of ADC measurement on diffusion-weighted MRI in differentiation of prostate cancer, normal prostate and prostatitis. *Quant Imaging Med Surg [Internet]*. 2013;3(4):210–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3759138&tool=pmcentrez&render>

type=abstract

112. Pickles MD, Gibbs P, Sreenivas M, Turnbull LW. Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0T. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(2):130–4.
113. Nagayama M, Watanabe Y, Terai A, Araki T, Notohara K, Okumura A, et al. Determination of the cutoff level of apparent diffusion coefficient values for detection of prostate cancer. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2011 Aug 1;29(7):488–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11604-011-0586-6>
114. 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;25(1):146–52.
115. Tamura C, Shinmoto H, Soga S, Okamura T, Sato H, Okuaki T, et al. Diffusion kurtosis imaging study of prostate cancer: Preliminary findings. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40(3):723–9.
116. Bickel H, Pinker K, Polanec S, Magometschnigg H, Wengert G, Spick C, et al. Diffusion-weighted imaging of breast lesions: Region-of-interest placement and different ADC parameters influence apparent diffusion coefficient values. *Eur Radiol*. 2017;27(5):1883–92.
117. Hirano M, Satake H, Ishigaki S, Ikeda M, Kawai H, Naganawa S. Diffusion-weighted imaging of breast masses: Comparison of diagnostic performance using various apparent diffusion coefficient parameters. *Am J Roentgenol*. 2012;198(3):717–22.
118. Namimoto T, Nakagawa M, Kizaki Y, Itatani R, Kidoh M, Utsunomiya D, et al. Characterization of Liver Tumors by Diffusion-Weighted Imaging. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2015;39(4):453–61. Available from: <http://journals.lww.com/00004728-201507000-00001>
119. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Correlation between minimum apparent diffusion coefficient (ADC_{min}) and tumor cellularity: A meta-analysis. *Anticancer Res*. 2017;37(7):3807–10.
120. Ren H, Mori N, Hamada S, Takasawa C, Mugikura S, Masamune A, et al. Effective apparent diffusion coefficient parameters for differentiation between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdom Radiol* [Internet]. 2021 Apr 10;46(4):1640–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02795-x>
121. Murakami R, Hirai T, Sugahara T, Fukuoka H, Toya R, Nishimura S, et al. Grading Astrocytic Tumors by Using Apparent Diffusion Coefficient Parameters: Superiority of a One- versus Two-Parameter Pilot Method. *Radiology* [Internet]. 2009 Jun;251(3):838–45. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2513080899>
122. Li X, Zhang K, Shi Y, Wang F, Meng X. Correlations between the minimum and mean apparent diffusion coefficient values of hepatocellular carcinoma and tumor grade. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2016 Dec;44(6):1442–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.25323>

123. Ma XZ, Lv K, Sheng JL, Yu YX, Pang PP, Xu MS, et al. Application evaluation of DCE-MRI combined with quantitative analysis of DWI for the diagnosis of prostate cancer. *Oncol Lett.* 2019;17(3):3077–84.
124. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Correlations between Apparent Diffusion Coefficient and Gleason Score in Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(4):489–97.
125. Peng Y, Jiang Y, Antic T, Sethi I, Schmid-Tannwald C, Eggener S, et al. Apparent diffusion coefficient for prostate cancer imaging: Impact of b values. *Am J Roentgenol.* 2014;202(3).
126. Sung YS, Kwon H-J, Park B-W, Cho G, Lee CK, Cho K-S, et al. Prostate Cancer Detection on Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Computer-Aided Diagnosis Versus Single Perfusion Parameter Maps. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 Nov;197(5):1122–9. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.10.6062>
127. Patel P, Sun R, Shiff B, Trpkov K, Gotto GT. The effect of time from biopsy to radical prostatectomy on adverse pathologic outcomes. *Res Reports Urol.* 2019;11:53–60.
128. Taouli B, editor. *Extra-Cranial Applications of Diffusion-Weighted MRI.* Cambridge University Press; 2010.
129. Tamada T, Huang C, Ream JM, Taffel M, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Apparent diffusion coefficient values of prostate cancer: Comparison of 2D and 3D ROIs. *Am J Roentgenol.* 2018;210(1):113–7.
130. Wang X, Tu N, Qin T, Xing F, Wang P, Wu G. Diffusion Kurtosis Imaging Combined With DWI at 3-T MRI for Detection and Assessment of Aggressiveness of Prostate Cancer. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2018 Oct;211(4):797–804. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.17.19249>

Anexos

Exma. Sra. Ana Magalhães
Rua Gastão Teixeira da Fonseca, 156
4605-036, Vila Meã, Amarante

ASSUNTO: Trabalho Académico – Mestrado - “Utilização do estudo dinâmico com contraste semiquantitativo e do coeficiente de difusão aparente na avaliação dos tecidos prostáticos” – N/REF.º 2021.276(222-DEFI/230-CE)

O Conselho de Administração do CHUPorto autoriza a realização do estudo acima mencionado, após a implementação das recomendações elaboradas pela Encarregada da Proteção de Dados do CHUPorto, a realizar no Centro Imagiológico de Diagnóstico e Intervenção desta Instituição e tendo como Investigador Principal Ana Magalhães.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética do CHUPorto|ICBAS, pelo Serviço de Investigação Clínica, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUPorto e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
01/06/2021

Dr. PAULO BARBOSA	Dr.ª RITA MOREIRA
Presidente	Vogal Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARROS	Dr.ª RITA VELOSO
Director Clínico	Vogal Executiva
Enf.ª ERIBERTO ALVES	
Enfermeiro Director	

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.º.

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO - MESTRADO

Título: "Utilização do estudo dinâmico com contraste semiquantitativo e do coeficiente de difusão aparente na avaliação dos tecidos prostáticos"	Ref.º: 2021.276(222-DEFI/230-CE)
	Investigador: Ana Magalhães ESS / Inst. Politécnico do Porto

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: <input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: <hr/>	PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO: <input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: 31 MAIO 2022  <hr/> Dr. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração do CHUP
--	--

Pode ser autorizado

PARECER FAVORÁVEL

31 MAIO 2022
Dr. SEVERO TORRES
Assessor do Presidente do Conselho de Administração


Prof.ª Doutora Luísa Lobato
Diretora do DEFI

Luisa Lobato
Diretora do DEFI **25-05-2022**

Resumo das avaliações dos intervenientes no Circuito de Submissão dos Estudos de Investigação

	Parecer	Data
Serviço de Investigação Clínica	Favorável	18/11/2021
Comissão de Ética CHUP ICBAS	Favorável	15/12/2021
Encarregada da Proteção de Dados (EPD)	Poderá ser validado, desde que implementadas as recomendações apresentadas.	23/05/2022
Responsável pelo Acesso à Informação (RAI)	Deferido	02/03/2022
Direção do DEFI	Pode ser autorizado	25/05/2022

COMISSÃO DE ÉTICA CHUPorto / ICBAS

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 15/12/2021	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Utilização do estudo dinâmico com contraste semiquantitativo e do coeficiente de difusão aparente na avaliação dos tecidos prostáticos"		Ref.º: 2021.276(222-DEFV230-CE)
Protocolo/Versão: TA-Mestrado	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Ana Magalhães Serviço de CIDI - CHUPorto

A Comissão de Ética CHUPorto / ICBAS, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de Outubro, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do **TA-Mestrado** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da Comissão de Ética CHUPorto / ICBAS presentes:

Presidente: Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

~~Dr. Anibal Albuquerque, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Dr.ª Cármen de Carvalho, Dr.ª Fernanda Manuela Costa, Dr. Gonçalo Senra, Prof. Doutor José António Pinho, Prof.ª Doutora Margarida Araújo, Prof.ª Doutora Maria Strecht, Prof.ª Doutora Susana Magalhães.~~

Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

Data 15/12/2021

O Presidente da Comissão de Ética CHUPorto / ICBAS

Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão