

# Valor incremental do coeficiente de difusão aparente ao contato capsular na predição da extensão extracapsular do câncer de próstata

*Value of adding the apparent diffusion coefficient to capsular contact for the prediction of extracapsular extension in prostate cancer*

Antonio Cordeiro da Silva Filho<sup>1,a</sup>, Tamara Oliveira Rocha<sup>1,b</sup>, Jorge Elias Jr<sup>1,c</sup>, Marcus Vinicius de Castro Barros<sup>1,d</sup>, Alfredo Ribeiro Silva<sup>1,e</sup>, Rodolfo Borges dos Reis<sup>1,f</sup>, Valdair Francisco Muglia<sup>1,g</sup>

1. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Correspondência: Dr. Valdair Francisco Muglia. FMRP-USP. Avenida Bandeirantes, 3900, Vila Monte Alegre. Ribeirão Preto, SP, Brasil, 14049-900. E-mail: fmuglia@fmrp.usp.br.

a. <https://orcid.org/0000-0001-8898-9578>; b. <https://orcid.org/0000-0001-7380-8877>; c. <https://orcid.org/0000-0002-1158-1045>;

d. <https://orcid.org/0000-0001-7953-7692>; e. <https://orcid.org/0000-0002-3579-5048>; f. <https://orcid.org/0000-0003-0328-1840>;

g. <https://orcid.org/0000-0002-4700-0599>.

Recebido para publicação em 15/10/2019. Aceito, após revisão, em 27/1/2020.

Como citar este artigo:

Silva Filho AC, Rocha TO, Elias Jr J, Barros MVC, Silva AR, Reis RB, Muglia VF. Valor incremental do coeficiente de difusão aparente ao contato capsular na predição da extensão extracapsular do câncer de próstata. Radiol Bras. 2020 Nov/Dez;53(6):381–389.

**Resumo** **Objetivo:** Avaliar se o coeficiente de difusão aparente (*apparent diffusion coefficient* – ADC) médio tem valor incremental ao contato capsular (CC) na predição da extensão extracapsular (EEC) do câncer de próstata.

**Materiais e Métodos:** De janeiro de 2012 a dezembro de 2016, 383 pacientes realizaram ressonância magnética multiparamétrica de próstata. Após os critérios de inclusão e exclusão, 67 pacientes foram selecionados para avaliação qualitativa e quantitativa, por dois radiologistas independentes, da EEC, EEC grosseira e EEC microscópica. Um terceiro observador coletou dados clínicos e dois patologistas experientes revisaram os achados histopatológicos.

**Resultados:** Dos 67 pacientes selecionados, 44 apresentaram lesões restritas à cápsula (66,7%), 12 com EEC microscópica (17,9%) e 11 com EEC grosseira (16,4%). Não houve diferença significativa entre a acurácia diagnóstica, medida pela área sob a curva, entre o CC na ponderação T2 (CCT2), CC-difusão e ADC para predição da EEC microscópica para ambos os observadores (0,728, 0,691 e 0,675, respectivamente, para o observador 1, e 0,782, 0,821 e 0,799, respectivamente, para o observador 2). A associação dos valores médios do ADC ao CCT2 e ao CC-difusão não promoveu melhora da acurácia diagnóstica. A concordância interobservador para a avaliação qualitativa da EEC mostrou coeficiente kappa de 0,77 (0,66–0,87), inferindo concordância substancial. A acurácia da avaliação qualitativa para EEC microscópica foi de 0,745 e 0,804 para os observadores 1 e 2, respectivamente, diferença não significativa. Na análise multivariada, nenhum parâmetro clínico ou de imagem foi associado a EEC.

**Conclusão:** O CC mostrou boa acurácia diagnóstica para a detecção de EEC microscópica, especialmente para o observador mais experiente. A inclusão dos valores médios de ADC não melhorou a acurácia do CC para predição de EEC microscópica.

**Unitermos:** Neoplasia da próstata; Difusão; Ressonância magnética; Estadiamento de neoplasias.

**Abstract** **Objective:** To determine whether evaluating the mean apparent diffusion coefficient (ADC) together with capsular contact (CC) adds value in the prediction of microscopic extracapsular extension (ECE) of prostate cancer.

**Materials and Methods:** Between January 2012 and December 2016, 383 patients underwent multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate. A total of 67 patients were selected for inclusion. Two radiologists (observers 1 and 2), working independently, performed qualitative and quantitative analyses of ECE, macroscopic ECE, and microscopic ECE. A third radiologist assessed the correlation with the clinical data, and two experienced pathologists reviewed all histopathological findings.

**Results:** Among the 67 patients, mpMRI showed lesions that were confined to the capsule in 44 (66.7%), had microscopic ECE in 12 (17.9%), and had macroscopic ECE in 11 (16.4%). There were no significant differences, in terms of the diagnostic accuracy, as measured by determining the area under the curve (AUC), of CC on T2-weighted images (CCT2), CC on diffusion-weighted imaging (CCDWI), and the mean ADC for the prediction of microscopic ECE, between observer 1 (AUC of 0.728, 0.691, and 0.675, respectively) and observer 2 (AUC of 0.782, 0.821, and 0.799, respectively). Combining the mean ADC with the CCT2 or CCDWI did not improve the diagnostic accuracy for either observer. There was substantial interobserver agreement for the qualitative evaluation of ECE, as demonstrated by the kappa statistic, which was 0.77 (0.66–0.87). The diagnostic accuracy (AUC) of the qualitative assessment for predicting microscopic ECE was 0.745 for observer 1 and 0.804 for observer 2, and the difference was less than significant. In a multivariate analysis, none of clinical or imaging parameters were found to be associated with ECE.

**Conclusion:** For the detection of microscopic ECE on mpMRI, CC appears to have good diagnostic accuracy, especially if the

observer has considerable experience. Adding the mean ADC to the CCT2 or CCDWI does not seem to provide any significant improvement in that diagnostic accuracy.

**Keywords:** Prostatic neoplasms; Diffusion magnetic resonance imaging; Magnetic resonance imaging; Neoplasm staging.

## INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata é o segundo tumor em incidência e mortalidade entre as neoplasias malignas masculinas, superado apenas pelo câncer de pele não melanoma em incidência e pelo câncer de pulmão em número de óbitos<sup>(1)</sup>.

Para o tratamento do câncer de próstata, a prostatectomia radical é a modalidade de escolha, com excelente sobrevida específica para os cânceres localizados<sup>(2)</sup>. Este procedimento é realizado com objetivos curativos, porém, também visando à preservação do feixe neurovascular para se evitar a disfunção erétil e a incontinência urinária, o que é conhecido como trifeta (continência, potência e controle oncológico), uma vez que estas complicações pós-operatórias prejudicam a qualidade de vida do paciente<sup>(3)</sup>.

A extensão extracapsular (EEC) das neoplasias de próstata, além de importante fator prognóstico, por estar associada a aumento do risco de recorrência bioquímica no pós-operatório, quando presente<sup>(4)</sup> também tem importantes implicações terapêuticas, uma vez que uma ressecção cirúrgica mais ampla está indicada para se reduzir a chance de margem cirúrgica positiva, porém, com aumento do risco de lesão do feixe neurovascular<sup>(4,5)</sup> quando a EEC se dá no entorno desta estrutura. Por este motivo, a avaliação pré-operatória do risco de EEC é muito importante, pois permite um melhor planejamento terapêutico, aprimorando a tomada de decisões em relação ao controle do câncer e à manutenção da função erétil e miccional.

A ressonância magnética multiparamétrica (mpRM) de próstata tem se tornado uma ferramenta muito importante não só na detecção, mas também no estadiamento do câncer de próstata<sup>(6)</sup>. Habitualmente, o estadiamento por imagem é realizado pela avaliação morfológica das imagens ponderadas em T2, nas quais é possível observar extensões grosseiras, além da cápsula, porém, também são considerados achados suspeitos para extensão microscópica, como os casos que apresentam amplo contato da neoplasia com a cápsula prostática<sup>(7)</sup>.

Com o advento dos novos recursos tecnológicos da RM, como a incorporação de métodos funcionais – imagens ponderadas em difusão (*diffusion weighted imaging* – DWI), estudo dinâmico com contraste e espectroscopia –, alguns estudos avaliaram o impacto desses métodos funcionais para prever EEC microscópica<sup>(8-12)</sup>. Recentemente, estudos avaliando a EEC passaram a incluir a avaliação das DWIs, um importante componente do estudo por mpRM<sup>(13)</sup>. Rosenkrantz et al. registraram que o valor de corte para o contato capsular para predição de qualquer EEC, utilizando o mapa de coeficiente de difusão aparente (*apparent diffusion coefficient* – ADC), foi 7 mm, e para a

ponderação T2 foi 6,0 mm. Já para a EEC não focal, seria de 7,0 mm para o mapa de ADC e 10,0 mm para imagens em T2. Esses valores teriam gerado bons resultados para a predição da EEC microscópica, com discreta perda de especificidade<sup>(14)</sup>. Porém, os últimos valores de corte citados são divergentes da maioria dos trabalhos que abordaram o tema, que consideram valores de corte entre 12 mm e 18 mm para a ponderação T2<sup>(8,9,13)</sup>.

Como o ADC e seus parâmetros derivados, obtidos das DWIs, têm sido considerados potenciais biomarcadores da agressividade do câncer de próstata, apresentando correlação inversamente proporcional com o escore de Gleason, alguns trabalhos avaliaram a possibilidade de o ADC ser um fator independente na predição da EEC<sup>(15,16)</sup>, ou ter valor adicional ao contato capsular. Ainda recentemente, o valor médio do ADC foi considerado útil para prever EEC apenas quando a análise prévia pela ponderação T2 era duvidosa<sup>(17)</sup>.

Nas recomendações do sistema de estratificação de risco do American College of Radiology – Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) versão 1 – havia uma estratificação de risco para predição da EEC para as lesões que apresentam PI-RADS final > 3<sup>(18)</sup>, mas esta sugestão de estratificação foi abandonada já na versão 2.0<sup>(19)</sup>.

A análise da literatura mostra que há divergência em relação ao valor de corte para o contato capsular para predição da EEC microscópica, qual seria a melhor ponderação para ser obtido e se há um papel para a DWI na avaliação do contato capsular<sup>(9-13,15,17)</sup>.

O presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar se as DWIs, mediante mensuração dos valores do ADC médio, podem melhorar a especificidade e sensibilidade da detecção da EEC microscópica do câncer de próstata, com base na medida do contato capsular, e qual a melhor sequência para obtenção do contato capsular – T2 ou DWI (mapa de ADC) – utilizando como padrão de referência o estudo histopatológico obtido após prostatectomias radicais. Secundariamente, foi avaliada a reprodutibilidade da definição da EEC, pelos parâmetros acima, entre observadores com distintos tempos de experiência na área.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição, sendo dispensado o termo de consentimento livre e esclarecido, em razão do seu caráter retrospectivo.

Realizou-se busca no sistema de dados hospitalares de nossa instituição para identificação dos pacientes que realizaram mpRM de próstata e foram submetidos a prostatectomia radical, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2016. Foram incluídos os pacientes com

câncer de próstata, consecutivos, sem tratamento prévio, submetidos a prostatectomia radical, que tiveram avaliação pré-operatória com RM de próstata, com intervalo máximo de até três meses até o procedimento cirúrgico. Os critérios de exclusão foram: protocolo mpRM de próstata incompleto; avaliação histopatológica incompleta; pacientes submetidos a tratamentos prévios.

Dos 383 pacientes inicialmente selecionados, foram excluídos 98 por terem realizado somente a mpRM e não terem sido submetidos a tratamento cirúrgico, 26 por terem sido submetidos a tratamento prévio (cirurgia, radioterapia e/ou hormonioterapia) e 68 por RM com protocolo diferente do preconizado (30 pacientes) e/ou com imagens inadequadas por artefatos de suscetibilidade magnética (38 pacientes). Outros 112 pacientes foram excluídos por intervalo maior que três meses entre o exame de RM e a cirurgia e mais 12 por qualidade insatisfatória da peça cirúrgica. Portanto, foram incluídos para a análise 67 pacientes.

A análise dos dados clínicos foi realizada por um médico radiologista da instituição, distinto dos que analisaram as imagens de RM, e os parâmetros analisados foram: idade, valor do antígeno prostático específico (PSA) sérico, estágio clínico, data da biópsia, data da realização da mpRM, data da cirurgia, intervalo entre a mpRM e a cirurgia e escore de Gleason/ISUP da prostatectomia.

Os exames de RM da próstata foram realizados em aparelho Achieva 1,5 T de 16 canais (Philips Medical Systems, Best, Holanda). O protocolo adotado acha-se detalhado na Tabela 1. O visualizador utilizado foi o programa Osirix Versão 2.6 (Pixmeo Sàrl, Genebra, Suíça).

### Análise das imagens

A análise das imagens foi realizada por dois médicos radiologistas (ACSF – observador 1; VFM – observador 2), independentemente, o primeiro com quatro anos de radiologia e dois anos de experiência em RM de próstata e o segundo com 14 anos de experiência em imagem prostática.

Na avaliação qualitativa, os seguintes parâmetros foram avaliados: localização da lesão, descrita segundo o modelo preconizado pela classificação PI-RADS v2.1<sup>(20)</sup>; medida do maior eixo da lesão; classificação PI-RADS para cada lesão (DWI, T2 e global). Em relação à avaliação da EEC, realizou-se, inicialmente, a avaliação qualitativa na ponderação T2, assim definida: 1 – sem contato com

a cápsula; 2 – contato com a cápsula sem abaulamento; 3 – contato com a cápsula com abaulamento; 4 – EEC grosseira (visível, > 1,0 mm). Para efeitos de cálculo da acurácia diagnóstica da EEC pela análise qualitativa, os achados 1 e 2 foram considerados negativos, e os achados 3 e 4, positivos para EEC (micro e grosseira).

Para a análise quantitativa, obteve-se a mensuração do contato capsular na ponderação T2 (CCT2), em mm (Figura 1A), mensuração do contato capsular no ADC, em mm (Figura 1B) e cálculo do ADC médio ( $10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s), feito com base nas medidas obtidas nos cortes que aparecem na lesão, utilizando regiões de interesse desenhadas manualmente pelos observadores, independentemente.

### Análise histopatológica

A análise histopatológica foi realizada por dois médicos patologistas da instituição, com 20 e 8 anos de experiência em análise de peças urológicas. O laboratório de patologia da instituição usa, como padrão de análise de peças após prostatectomia radical, o corte da peça cirúrgica, em seu plano transversal, a cada 5,0 mm; as análises histológicas foram orientadas a partir deste sequenciamento de corte. Para este estudo, definiram-se três resultados possíveis para todos os focos tumorais em contato com a cápsula prostática: a) ausência de EEC; b) EEC microscópica, definida como presença de tecido tumoral além da cápsula, porém não mais que um campo de visão amplo (< 0,5 mm); c) EEC grosseira (visível nas imagens de RM), quando maior do que limite definido acima, de acordo com recomendações existentes na literatura<sup>(21)</sup>. Posteriormente, um terceiro observador, radiologista, fez a correlação entre os sítios definidos pela análise da imagem pelos observadores 1 e 2 e o resultado do anatomopatológico, usando o mapa preconizado pela classificação PI-RADS v2.1<sup>(20)</sup>.

### Análise estatística

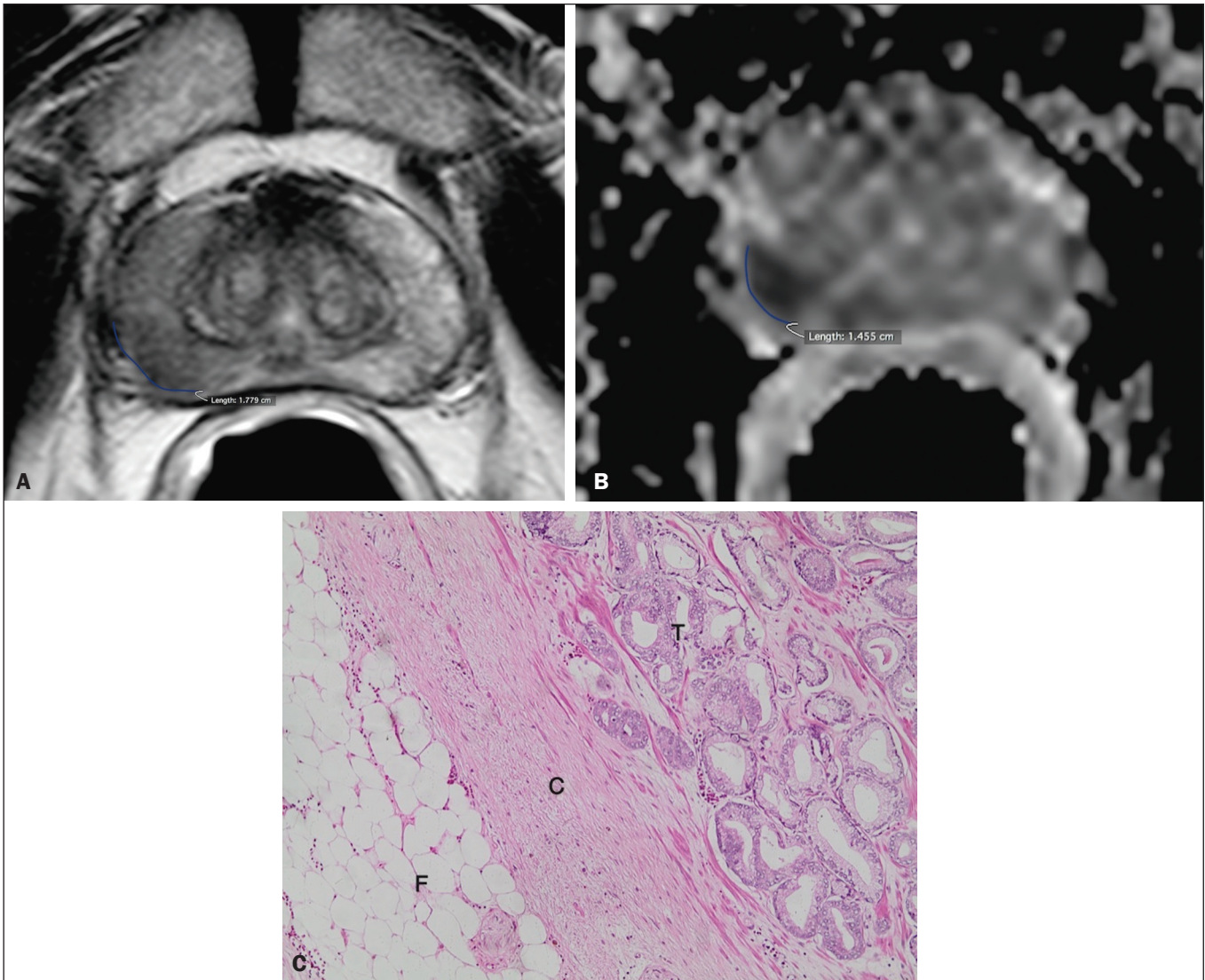
A análise estatística foi realizada com o *software* Stata, versão 15.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas com valores de média e desvio-padrão.

A acuidade diagnóstica para EEC foi obtida pela área sobre a curva ROC (*area under the curve* – AUC). Os melhores pontos de corte do ADC médio, contato capsular T2 e DWI para a classificação da EEC foi obtido utilizando-se o método proposto por DeLong et al.<sup>(22)</sup>. Para analisar a

**Tabela 1**—Parâmetros de aquisição – protocolo RM.

Plano e ponderação	Sequência	TR/TE (ms)	Flip angle (°)	Slice thickness (mm)	Field of view (cm)	Matriz	Valor de b máximo
Axial T2	TSE	3060/100	90	3	150 × 150	232 × 184	–
Coronal T2	TSE	2444/120	90	3	150 × 150	248 × 198	–
Sagital T2	TSE	3770/120	90	3	260 × 260	360 × 275	–
Axial DWI	SE EPI	1561/71	90	5	304 × 375	152 × 152	1000/1400*
Axial perfusão	THRIVE	4/2	10	4	297 × 345	172 × 172	–
Axial T1	TSE	443/15	90	3	180 × 180	180 × 143	–

TR/TE, tempo de repetição/tempo de eco; TSE, turbo spin-echo; SE, spin-echo; EPI, echo-planar imaging; THRIVE, T1-weighted high resolution isotropic volume examination. \* Valor de b em s/mm<sup>2</sup>.



**Figura 1.** Homem, 63 anos, PSA = 7,51 ng/dL. Câncer de próstata Gleason 7 (4+3) em 6 de 12 fragmentos e estágio clínico 2a. **A:** Imagem axial em T2 demonstrando ausência de EEC macroscópica e contato capsular de 21,0 mm para o observador 1 e 17,8 mm para o observador 2 (linha azul). **B:** Mapa de ADC do paciente mostrando medida do contato capsular de 17,9 mm para o observador 1 e 14,5 mm para o observador 2 (linha azul). **C:** Corte histológico, coloração hematoxilina-eosina, mostrando tumor (T), cápsula preservada (C) e gordura periprostática (F).

concordância entre observadores em relação à avaliação qualitativa T2, PI-RADS DWI, PI-RADS T2 e PI-RADS global, foi utilizado o coeficiente kappa, introduzido por Cohen<sup>(23)</sup>. A verificação sobre as variáveis PSA, Gleason, estágio clínico, porcentagem de fragmentos positivos na biópsia e avaliação qualitativa T2 serem preditoras de EEC foi conduzida por regressão logística e cálculo de *odds ratio*. Para todas as comparações, adotou-se nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

A média de idade dos 67 pacientes selecionados foi de 63,3 anos (variação de 46 a 76 anos). A média do PSA foi de 10,9 ng/dL (variação de 3,4 a 41,4 ng/dL) e a mediana foi de 7,9 ng/dL.

O intervalo entre a RM e a cirurgia foi de 42,2 dias, variando de 1 a 90 dias. A análise das imagens mostrou

tamanho médio de 1,7 cm (0,8–6,1 cm) para as neoplasias prostáticas para o observador 1 e de 1,6 cm (0,7–5,9) para o observador 2.

O escore Gleason predominante na avaliação histopatológica foi o Gleason 7, visto em 64,2% dos pacientes, sendo 38,8% Gleason 3+4 (ISUP 2) e 25,4% Gleason 4+3 (ISUP 3), observando-se que 16,5% dos pacientes foram de alto grau histológico – Gleason 8 e 9 (ISUP 4 e 5). A distribuição dos dados clínicos, demográficos e da avaliação histopatológica encontra-se na Tabela 2.

Quando avaliado na ponderação T2, o contato capsular médio entre a neoplasia e a cápsula foi 14,6 mm (0–55,0 mm) para o observador 1 e 13,1 mm (0–65,0 mm) para o observador 2. Utilizando-se a ponderação em difusão, pelo mapa de ADC, o contato capsular médio foi 16,9 mm (0–57,0 mm) para o observador 1 e 14,9 mm (0–63,0 mm) para o observador 2.

O ADC médio, obtido com base na média dos valores de ambos os radiologistas, foi  $1,241 \pm 0,26 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$  para o grupo sem EEC,  $1,13 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$  para o grupo com EEC microscópica e  $0,96 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$  para o grupo com EEC grosseira (Tabela 2), uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ).

A avaliação histológica das margens das peças cirúrgicas (Tabela 2) demonstrou que na maioria dos pacientes ( $n = 44$ ; 65,7%) não havia EEC e em apenas 12 pacientes (17,9%) havia EEC microscópica. Onze pacientes tiveram ECE grosseira (16,4%).

A avaliação qualitativa para EEC, pelos dois observadores, utilizando a ponderação T2 da mPRM, demonstrou que houve predomínio da condição 2 (lesão apenas toca a cápsula), caracterizada em 46,3% dos pacientes do observador 1 e em 44,8% dos pacientes do observador 2.

Na análise da concordância interobservador para a avaliação qualitativa da cápsula usando a ponderação T2, obteve-se um coeficiente kappa de 0,77 (0,66–0,87), indicando concordância substancial. A acurácia diagnóstica para predição da EEC microscópica foi 0,745 para o observador 1 e 0,804 para o observador 2, uma diferença não significativa ( $p = 0,92$ ). Para a detecção de ambas as EECs, grosseira e microscópica, os valores da acurácia diagnóstica foram 0,716 para o observador 1 e 0,761 para o observador 2, diferença também não significativa ( $p =$

0,97) (Tabela 3). Quanto à classificação PI-RADS final, observou-se concordância substancial entre os observadores, com coeficiente kappa de 0,61 (intervalo de confiança de 95%: 0,47–0,73).

Para a predição da EEC microscópica, não houve diferença entre a AUC de CCT2, CCDWI e ADC médio, com valores, respectivamente, de 0,728, 0,691 e 0,675 para o observador 1 e 0,782, 0,821 e 0,799 para o observador 2 (Figura 2). Quando os valores de ADC médio foram combinados ao contato capsular, a acurácia para o observador 1 foi 0,714 para CCT2+ADC e 0,678 para CCDWI+ADC, e para o observador 2 foi 0,869 para CCT2+ADC e 0,870 para CCDWI+ADC (Tabela 4). Nesses casos, não houve diferença significativa entre os maiores valores da associação ADC + contato capsular com nenhum dos parâmetros isolados, para os dois observadores. Os melhores valores de corte, que maximizavam a AUC, foram 18,0 mm para CCT2 para ambos os observadores, e para CCDWI foram 14 mm para o observador 1 e 15,0 mm para o observador 2.

Para a detecção combinada da EEC – microscópica e grosseira –, a AUC de CCT2, CCDWI e ADC médio foi, respectivamente, de 0,758, 0,743 e 0,778 para o observador 1, e 0,833, 0,832 e 0,855 para o observador 2. Quando os valores de ADC médio foram combinados ao contato capsular para detecção da EEC microscópica e grosseira, a acurácia para o observador 1 foi 0,757 para CCT2+ADC e

**Tabela 2**—Dados demográficos, clínicos e histopatológicos.

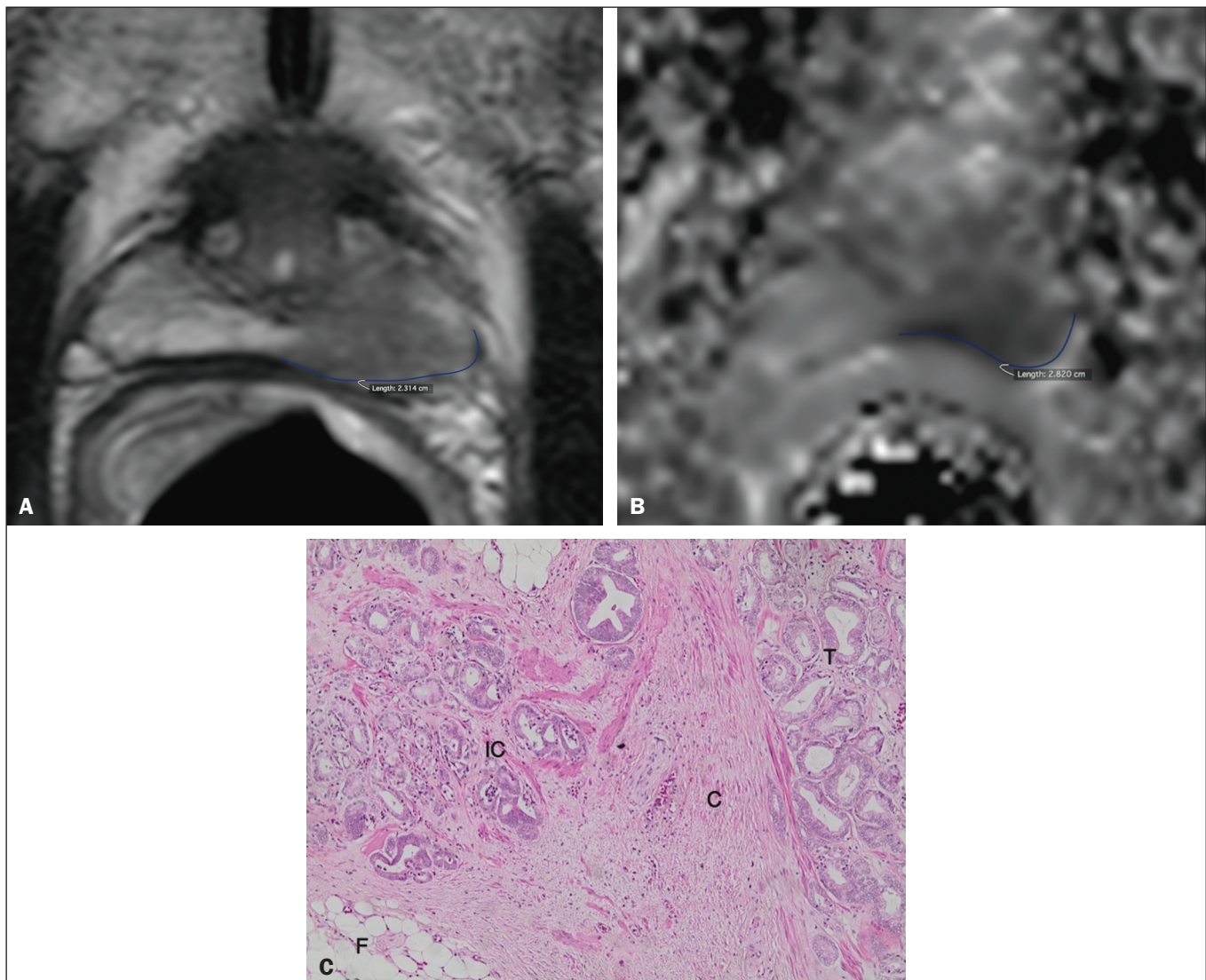
Característica	Sem EEC (n = 44)	EEC microscópica (n = 12)	EEC grosseira (n = 11)	Valor de p
Idade (anos)	63,8 ± 7,1	61,8 ± 9,5	64,4 ± 6,9	0,75
PSA (ng/dL)	9,5 ± 5,86	9,83 ± 6,86	19,9 ± 11,98	0
Tamanho das lesões (mm)	13,3 ± 4,6	17,6 ± 6,4	22,4 ± 13,2	0
Estádio clínico				0,0004
T1	18 (40,9)	1 (8,3)	0	
T2a	11 (25,0)	4 (33,3)	0	
T2b	9 (20,4)	4 (33,3)	1 (9,1)	
T2c	6 (13,7)	1 (8,3)	2 (18,2)	
T3a/b	0	2 (16,7)	8 (66,7)	
Escore de Gleason (grau ISUP)				0,0001
3+3 (1)	13 (29,5)	0	0	
3+4 (2)	18 (40,9)	5 (41,7)	2 (18,1)	
4+3 (3)	9 (20,5)	6 (50,0)	3 (27,3)	
4+4, 3+5, 5+3 (4)	3 (6,8)	0	3 (27,3)	
4+5, 5+4, 5+5 (5)	1 (2,3)	1 (8,3)	3 (27,3)	
Fragmentos da biópsia positivos (%)	37,7 ± 24,6	49,3 ± 21,2	57,5 ± 23,7	0,02
PI-RADS				0,0001
2	2 (4,6)	0	0	
3	10 (22,7)	0	0	
4	23 (52,3)	5 (41,7)	0	
5	9 (20,4)	7 (58,3)	11 (100)	
ADC médio ( $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )*	1,241 ± 0,26	1,13 ± 0,34	0,96 ± 0,18	0,01
CCT2 (mm)*	9,0 ± 8,1 (0–21)	18,3 ± 9,0 (8–37)	24,0 ± 14,4 (13–65)	0,00001
CCDWI (mm)*	10,2 ± 8,6 (0–24)	22,7 ± 11,1 (7–41)	25,0 ± 15,5 (11–65)	0,00001

ISUP, International Society of Urology. \* Média dos valores dos dois observadores. Os valores isolados encontram-se no texto.

**Tabela 3**—Acurácia diagnóstica da análise qualitativa para caracterização da EEC microscópica apenas e todos os casos de EEC (microscópica e grosseira).

Achado	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
EEC microscópica					
Observador 1	0,583 (0,276–0,848)	0,794 (0,635–0,907)	0,466 (0,286–0,656)	0,861 (0,757–0,925)	0,745 (0,603–0,856)
Observador 2	0,500 (0,218–0,789)	0,886 (0,754–0,962)	0,545 (0,306–0,765)	0,867 (0,785–0,920)	0,803 (0,675–0,897)
EEC microscópica + macroscópica					
Observador 1	0,522 (0,306–0,732)	0,818 (0,673–0,918)	0,600 (0,417–0,758)	0,766 (0,676–0,839)	0,716 (0,593–0,820)
Observador 2	0,500 (0,736–0,930)	0,889 (0,759–0,963)	0,687(0,466–0,847)	0,784 (0,703–0,848)	0,761 (0,641–0,857)

VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.



**Figura 2.** Homem, 60 anos, PSA = 25,6 ng/dL. Câncer de próstata Gleason 7 (3+4) em 7 de 12 fragmentos e estágio clínico 2b. **A:** Imagem axial em T2 mostrando discreto abaulamento da cápsula, mas sem sinais inequívocos de EEC macroscópica além da cápsula. Medida do contato capsular de 22,1 mm para o observador 1 e 23,1 mm para o observador 2 (linha azul). **B:** Mapa de ADC do paciente mostrando contato capsular de 23,1 mm para o observador 1 e 28,2 mm para o observador 2 (linha azul). **C:** Corte histológico, coloração hematoxilina-eosina, mostrando tumor (T) estendendo-se através da cápsula (C), com componente intracapsular (IC) e junto à gordura periprostática (F).

0,743 para CCDWI+ADC, e para o observador 2 foi 0,871 para CCT2+ADC e 0,849 para CCDWI+ADC (Tabela 4). Novamente, em ambas as situações, não houve diferença significativa entre os maiores valores da associação ADC + contato capsular, com nenhum dos parâmetros isolados, para ambos os observadores.

Quando se utilizou a regressão logística para verificar quais variáveis eram preditores independentes da EEC microscópica, observou-se que PSA, tamanho da lesão, escore de Gleason/ISUP, porcentagem de fragmentos positivos na biópsia, CCT2, CCDWI e ADC médio foram preditores apenas na análise univariada (Tabela 5). Porém, na análise

**Tabela 4**—Acurácia diagnóstica, avaliada pela AUC para o contato capsular em T2 e DWI, para ambos os observadores.\*

Achado	CCT2	CCDWI	ADC	ADC+CCT2	ADC+CCDWI
EEC microscópica					
Observador 1	0,728 (0,567–0,889)	0,691 (0,523–0,889)	0,675 (0,480–0,871)	0,714 (0,537–0,890)	0,678 (0,505–0,804)
Observador 2	0,782 (0,644–0,919)	0,821 (0,687–0,950)	0,799 (0,640–0,954)	0,869 (0,780–0,959)	0,870 (0,778–0,961)
EEC microscópica + macroscópica					
Observador 1	0,758 (0,642–0,875)	0,743 (0,623–0,863)	0,778 (0,651–0,906)	0,757 (0,643–0,878)	0,741 (0,615–0,864)
Observador 2	0,833 (0,736–0,930)	0,832 (0,730–0,934)	0,855 (0,757–0,954)	0,871 (0,782–0,960)	0,849 (0,752–0,945)

\* Valores da AUC e intervalo de confiança de 95% (entre parênteses).

**Tabela 5**—Regressão logística univariada e multivariada para verificar associação de variáveis clínicas e de imagem com EEC, para ambos os observadores.

Variável	Observador 1		Observador 2	
	Regressão logística univariada Odds ratio ± DP (IC 95%) p	Regressão logística multivariada Odds ratio ± DP (IC 95%) p	Regressão logística univariada Odds ratio ± DP (IC 95%) p	Regressão logística multivariada Odds ratio ± DP (IC 95%) p
PSA	1,08 ± 0,04 (1,01–1,16) p = 0,02	0,93 ± 0,97 (0,09–1,91) p = 0,42	1,08 ± 0,04 (1,01–1,16) p = 0,02	1,06 ± 0,52 (0,97–1,17) p = 0,19
Escore de Gleason (grau ISUP)	2,59 ± 0,75 (1,46–4,58) p = 0,001	1,95 ± 1,08 (0,66–5,77) p = 0,22	2,59 ± 0,75 (1,46–4,58) p = 0,001	1,66 ± 0,68 (0,74–3,71) p = 0,22
Fragmentos da biópsia positivos (%)	1,02 ± 0,01 (1,00–1,05) p = 0,02	1,00 ± 0,02 (0,96–1,05) p = 0,71	1,02 ± 0,01 (1,00–1,05) p = 0,02	0,99 ± 0,02 (0,96–1,03) p = 0,68
Tamanho	1,19 ± 0,07 (1,06–1,33) p = 0,002	1,26 ± 0,18 (0,94–1,68) p = 0,11	1,16 ± 0,07 (1,02–1,31) p = 0,02	1,12 ± 0,15 (0,87–1,47) p = 0,38
PI-RADS	3,65 ± 1,90 (1,31–10,10) p = 0,01	2,09 ± 1,62 (0,45–9,55) p = 0,34	4,80 ± 2,91 (1,47–15,60) p = 0,009	0,37 ± 0,48 (0,02–4,79) p = 0,44
CCT2	1,08 ± 0,03 (1,01–1,15) p = 0,02	1,07 ± 0,11 (0,87–1,32) p = 0,48	1,17 ± 0,05 (1,07–1,28) p = 0,0001	0,92 ± 0,10 (0,73–1,17) p = 0,53
CCDWI	1,06 ± 0,32 (1,00–1,12) p = 0,04	0,92 ± 0,10 (0,74–1,14) p = 0,46	1,14 ± 0,04 (1,06–1,23) p = 0,0001	1,10 ± 0,11 (0,90–1,34) p = 0,35
ADC médio	6,58 ± 11,70 (0,20–214) p = 0,23	0,07 ± 0,81 (0,01–16,2) p = 0,34	783,2 ± 1890,5 (6,90–8879) p = 0,006	955,4 ± 3643,4 (0,54–1682) p = 0,07

DP, desvio-padrão; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; ISUP, International Society of Urology.

multivariada, para nenhuma variável o ADC médio se correlacionou significativamente com a ocorrência de EEC microscópica.

## DISCUSSÃO

A mpRM, cada vez mais utilizada para a abordagem da neoplasia de próstata, além de sua utilização no diagnóstico, vem sendo incorporada em algumas outras indicações, entre elas o estadiamento. Neste estudo, a incorporação da medida do ADC médio da lesão não melhorou o diagnóstico da EEC, quando comparada à análise morfológica. Porém, a medida do contato tumor-cápsula na DWI, mapa de ADC, se mostrou um melhor parâmetro preditor de extensão microscópica que a mesma medida nas imagens ponderadas em T2.

O uso da mpRM para o estadiamento da neoplasia de próstata tem crescido nos últimos anos, à medida que as técnicas cirúrgicas, mais refinadas, exigem informações pré-operatórias mais precisas para melhor planejamento terapêutico. As margens cirúrgicas comprometidas têm sido associadas a recidiva bioquímica<sup>(24)</sup> e menor tempo livre de doença (recorrência), com necessidade de terapias de resgate<sup>(25)</sup>. Sabe-se que os resultados oncológicos

são altamente dependentes da habilidade e experiência do urologista, entretanto, bom planejamento cirúrgico também parece ser relevante<sup>(26,27)</sup>.

Na década de 90, Smith et al. alertaram para a limitação do exame digital retal e da ultrassonografia transretal para detecção da EEC<sup>(28)</sup>. Surgiram então ferramentas para predição de EEC, com base em dados clínicos e laboratoriais, os chamados nomogramas. Partin et al.<sup>(29)</sup> descreveram um nomograma para predição da EEC, levando em conta fatores como PSA, estadiamento clínico e escore de Gleason na biópsia. Porém, nesse nomograma não havia a especificação do lado da EEC, o que reduzia sua importância como ferramenta de planejamento cirúrgico. Steuber et al.<sup>(30)</sup> e Sayyid et al.<sup>(31)</sup> desenvolveram outro nomograma, também baseado em dados clínicos e laboratoriais, com a vantagem de prever o lado da extensão (lado-específico).

Recentemente, outras ferramentas de predição incorporaram os achados de mpRM aos dados clínicos, com intuito de melhorar a detecção da EEC lado-específico. O nomograma de Giganti et al.<sup>(32)</sup> demonstrou associação de achados de imagem com parâmetros clinicolaboratoriais, mostrando resultados superiores aos nomogramas

com os últimos dados, isoladamente. Além disso, sabe-se que as ferramentas baseadas apenas em dados de imagem não tinham desempenho inferior àquelas em que uma combinação de dados clinicolaboratoriais e de imagem era usada<sup>(33)</sup>. Em nosso estudo, apesar de não existir uma comparação direta entre os dados de imagem, isolados, e nomogramas com dados clínicos e laboratoriais, é possível observar que os valores obtidos pelo estadiamento por imagem se assemelham aos do nomograma de Giganti.

A conhecida limitação de resolução espacial da RM de identificar extensões microscópicas é, em grande parte, sobreposta pela incorporação do contato cápsula-tumor, um parâmetro de imagem já usado para este fim desde a década de 90, pela avaliação da ultrassonografia transretal, por Shinohara et al.<sup>(34)</sup>. O contato tumor-cápsula tem sido extremamente utilizado como parâmetro indireto de identificação das extensões extracapsulares microscópicas, em vários estudos na literatura<sup>(8-13,35,36)</sup>. O melhor valor de corte para assegurar boa sensibilidade, sem prejuízo da especificidade, tem estado próximo ao valor sugerido por Shinohara et al., de 18,0 mm<sup>(34)</sup>. Em nosso estudo, as imagens por difusão foram superiores às imagens ponderadas em T2 para detecção da EEC microscópica. Em nosso estudo, obtivemos valores de corte de 15,0 mm para as imagens em T2 e de 14,0 para as DWIs (mapa de ADC), este último com resultados superiores às imagens em T2, para ambos os observadores. Nossos resultados estão em concordância com vários estudos na literatura, como os de Shinohara et al.<sup>(34)</sup> e de Soyly et al.<sup>(36)</sup>, e em desacordo com os valores mais recentes encontrados por Rosenkrantz et al.<sup>(14)</sup>, que utilizaram o mapa de ADC e ponderação em T2 e obtiveram valores de cortes de 7,0 mm e 6,0 mm, respectivamente.

Os valores discrepantes encontrados entre o nosso estudo e o de Rosenkrantz et al.<sup>(14)</sup> também podem estar relacionados, além da técnica do exame de RM, aos critérios utilizados para definição de EEC microscópica, uma vez que, para alguns patologistas, esta é definida pela simples transgressão da cápsula, mas para outros, este diagnóstico estaria dependente da infiltração da gordura periprostática pelo tumor<sup>(37)</sup>.

Em recente estudo, Kim et al.<sup>(13)</sup> demonstraram que a medida do mapa de ADC seria uma variável independente significativa para a predição da EEC microscópica em tumores de baixo grau. Tal resultado indicaria a possibilidade de a sequência DWI ser utilizada também como uma importante ferramenta no estadiamento do câncer de próstata. Nosso estudo confirma que a medida do valor médio do ADC seria um preditor independente da EEC microscópica. E, além disso, que a medida do contato capsular no mapa de ADC demonstrou ser técnica importante para este diagnóstico, superior à medida nas imagens ponderadas em T2. É importante destacar que os resultados foram similares, apesar de técnicas diferentes; nosso trabalho foi realizado em aparelho de RM de 1,5 T e com o uso de

bobina endorretal, com o valor do ADC representando a média de três medidas com o mesmo tamanho de região de interesse, ao passo que no estudo de Kim et al. utilizou-se RM de 3,0 T, sem o uso de bobina endorretal, e a média de duas medidas com a mesma região de interesse. Diante disso, é razoável supor que nossos resultados sejam válidos para exames obtidos sem bobina endorretal, não só em aparelhos de 3,0 T, mas também para exames realizados em modernos equipamentos de 1,5 T.

Obtivemos excelente concordância entre os observadores, na avaliação qualitativa. Além disso, todos os casos que já mostravam comprometimento capsular grosseiro pela neoplasia ou extensão além da cápsula, de 1,0 mm ou mais, foram identificados por ambos os observadores, o que é de extrema importância, pois interferem na proposta terapêutica e no prognóstico.

Nosso estudo tem algumas limitações que, potencialmente, podem ter interferido nos resultados. Primeiro, utilizamos um desenho de estudo retrospectivo, o que o torna mais suscetível a vieses, principalmente o de seleção. O baixo número de casos de EEC microscópica e macroscópica, apenas 23, também limita a força dos resultados, sendo necessários estudos complementares para validação dos resultados aqui encontrados. Outra limitação é que a escala para avaliação qualitativa da cápsula na ponderação T2 foi escolhida arbitrariamente, tendo em vista que as versões da classificação PI-RADS acima da versão 2 não trazem estratificação de risco para esse parâmetro.

Em resumo, nossos resultados apontam que as DWIs são preditores independentes da EEC no câncer de próstata. As medidas do contato capsular, nas imagens do mapa de ADC, demonstraram boa acuidade para prever a EEC, para ambos os observadores. Porém, a incorporação dos valores do ADC ao contato capsular não melhorou significativamente a acuidade diagnóstica para detecção da EEC microscópica do câncer de próstata.

## REFERÊNCIAS

1. National Cancer Institute. Cancer Stats Facts: prostate cancer. [cited 2019 Aug 28]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
2. Baunacke M, Schmidt ML, Thomas C, et al. Long-term functional outcomes after robotic vs. retropubic radical prostatectomy in routine care: a 6-year follow-up of a large German health services research study. *World J Urol.* 2020;38:1701-9.
3. Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Fodor C, et al. Reporting combined outcomes with Tripecta and survival, continence, and potency (SCP) classification in 337 patients with prostate cancer treated with image-guided hypofractionated radiotherapy. *BJU Int.* 2014;114:E3-E10.
4. Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Site of positive surgical margins influences biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2009;104:1610-4.
5. Aoun F, Albisinni S, Henriot B, et al. Predictive factors associated with biochemical recurrence following radical prostatectomy for pathological T2 prostate cancer with negative surgical margins. *Scand J Urol.* 2017;51:20-6.
6. Woo S, Ghafoor S, Vargas HA. Contribution of radiology to staging of prostate cancer. *Semin Nucl Med.* 2019;49:294-301.



7. Zhang J, Hricak H, Shukla-Dave A, et al. Clinical stage T1c prostate cancer: evaluation with endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2009;253:425–34.
8. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, et al. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging—initial results. *Radiology*. 2007;245:176–85.
9. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 1999;213:481–8.
10. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology*. 2005;237:541–9.
11. McClure TD, Margolis DJA, Reiter RE, et al. Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Radiology*. 2012;262:874–83.
12. Rosenkrantz AB, Chandarana H, Gilet A, et al. Prostate cancer: utility of diffusion-weighted imaging as a marker of side-specific risk of extracapsular extension. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38:312–9.
13. Kim CK, Park SY, Park JJ, et al. Diffusion weighted MRI as a predictor of extracapsular extension in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202:W270–6.
14. Rosenkrantz AB, Shanbhogue AK, Wang A, et al. Length of capsular contact for diagnosing extraprostatic extension on prostate MRI: assessment at an optimal threshold. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43:990–7.
15. Lawrence EM, Gallagher FA, Barrett T, et al. Preoperative 3-T diffusion-weighted MRI for the qualitative and quantitative assessment of extracapsular extension in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:W280–6.
16. Bittencourt LK, Hausmann D, Sabaneff N, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate: current concepts. *Radiol Bras*. 2014;47:292–300.
17. Woo S, Cho JY, Kim SY, et al. Extracapsular extension in prostate cancer: added value of diffusion-weighted MRI in patients with equivocal findings on T2-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204:W168–75.
18. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22:746–57.
19. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS prostate imaging-reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol*. 2016;69:16–40.
20. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.1: 2019 update of Prostate Imaging Reporting and Data System version 2. *Eur Urol*. 2019;76:340–51.
21. Farchoukh L, LaFramboise W, Nelson J, et al. Prognostic significance of subclassification of extracapsular extension in prostate cancer: study of 673 patients at a large academic institution. *Am J Clin Pathol*. 2015;144:A386.
22. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–45.
23. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960;20:37–46.
24. Sooriakumaran P, Dev HS, Skarecky D, et al. The importance of surgical margins in prostate cancer. *J Surg Oncol*. 2016;113:310–5.
25. Ploussard G, Agamy MA, Alenda O, et al. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU Int*. 2011;107:1748–54.
26. Neumaier MF, Segall Júnior CH, Hisano M, et al. Factors affecting urinary continence and sexual potency recovery after robotic-assisted radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2019;45:703–12.
27. Marengo J, Orczyk C, Collins T, et al. Role of MRI in planning radical prostatectomy: what is the added value? *World J Urol*. 2019;37:1289–92.
28. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*. 1997;157:902–6.
29. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 1997;277:1445–51.
30. Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):939–44.
31. Sayyid R, Perlis N, Ahmad A, et al. Development and external validation of a biopsy-derived nomogram to predict risk of ipsilateral extraprostatic extension. *BJU Int*. 2017;120:76–82.
32. Giganti F, Coppola A, Ambrosi A, et al. Apparent diffusion coefficient in the evaluation of side-specific extracapsular extension in prostate cancer: development and external validation of a nomogram of clinical use. *Urol Oncol*. 2016;34:291.e9-291.e17.
33. Gupta RT, Faridi KF, Singh AA, et al. Comparing 3-T multiparametric MRI and the Partin tables to predict organ-confined prostate cancer after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2014;32:1292–9.
34. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol*. 1989;142:76–82.
35. Renard-Penna R, Rouprêt M, Comperat E, et al. Accuracy of high resolution (1.5 tesla) pelvic phased array magnetic resonance imaging (MRI) in staging prostate cancer in candidates for radical prostatectomy: results from a prospective study. *Urol Oncol*. 2013;31:448–54.
36. Soylu FN, Eggenner S, Oto A. Local staging of prostate cancer with MRI. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18:365–73.
37. Retèl VP, Bouchardy C, Usel M, et al. Determinants and effects of positive surgical margins after prostatectomy on prostate cancer mortality: a population-based study. *BMC Urol*. 2014;14:86.

