



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**



Programa de Pós-Graduação em Patologia Humana

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ANÁLISE DE LESÕES FALSO-POSITIVAS PI-RADS4/5 - EXPERIÊNCIA
DE UM ÚNICO CENTRO NÃO ACADÊMICO USANDO FUSÃO COGNITIVA**

BIANCA CARLA AZEVEDO DE SOUZA

Salvador - Bahia

2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Programa de Pós-Graduação em Patologia Humana

**ANÁLISE DE LESÕES FALSO-POSITIVAS PI-RADS4/5 - EXPERIÊNCIA
DE UM ÚNICO CENTRO NÃO ACADÊMICO USANDO FUSÃO COGNITIVA**

BIANCA CARLA AZEVEDO DE SOUZA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Humana como pré-requisito obrigatório para obtenção do grau de Mestra.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Abensur Athanazio

Salvador – Bahia

2023

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia - Salvador

S729a Souza, Bianca Carla Azevedo de

Análise de lesões falso-positivas PI-RADS 4/5 - experiência de um único centro não acadêmico usando fusão cognitiva / Bianca Carla Azevedo de Souza. _ Salvador, 2023.

31 f.: il.: 30 cm

Orientador: Prof. Dr. Daniel Abensur Athanazio

Dissertação (Mestrado em Patologia Humana) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

1. Ressonância magnética. 2. Neoplasias prostáticas. 3. Biópsia. 4. Agulha. 5. Diagnóstico. I. Título.

CDU 616-006

"ANÁLISE DE LESÕES FALSO-POSITIVAS PI-RADS 4/5 - EXPERIÊNCIA DE UM ÚNICO CENTRO NÃO ACADÊMICO USANDO FUSÃO COGNITIVA "

Bianca Carla Azevedo de Souza

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 09 de fevereiro de 2023.

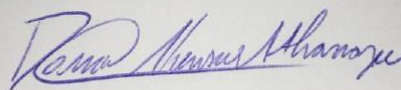
COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. José de Bessa Júnior
Professor
UEFS



Dr. Romulo Loss Mattedi
Professor
Hospital Sírio-Libanês (SP)



Dr. Daniel Abensur Athanazio
Professor
UFBA

FONTES DE FINANCIAMENTO

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”

Dedico este trabalho aos meus pais

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Daniel Abensur Athanzio por todo apoio e incentivo, sempre.
Obrigada por tudo!

À Professora Doutora Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo, por todo o apoio e por quem tenho infinita admiração.

Ao Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Hospital Aristides Maltez e ao IMAGEPAT, por serem instituições que incentivam a prática da pesquisa.

Aos meus pais, por tudo o que sou.

As minhas irmãs pelo carinho e cuidado

A Bruno, sempre juntos.

À Universidade Federal da Bahia e ao Departamento de Patologia e Medicina Legal/ Faculdade de Medicina - UFBA, pelo vínculo do programa de pós-graduação em Patologia Humana.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo fomento, apoio financeiro e consolidação do programa de pós-graduação em Patologia Humana.

SOUZA, Bianca Carla Azevedo. Análise de lesões falso-positivas PI-RADS4 – experiência de um único centro não acadêmico usando fusão cognitiva. 2023. 31 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Humana) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2023.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Avaliamos achados patológicos em biópsias direcionadas de lesões PI-RADS4 e PI-RADS5, e dados clínicos que poderiam prever aqueles pacientes com achados benignos. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi analisar a frequência e fatores relacionados a falso-positivos em lesões PI-RADS4 e 5 da próstata, avaliados por ressonância magnética. **MATERIAL E MÉTODOS:** Um estudo retrospectivo foi realizado para resumir a experiência de um único centro não acadêmico usando fusão cognitiva e um scanner de 1,5 ou 3,0 Teslas. **RESULTADOS:** Encontramos uma taxa de falsos positivos de 29% e 3,7% com lesões PI-RADS4 e 5, respectivamente. Diversos padrões histológicos foram observados entre as biópsias alvo. Na análise multivariada, tamanho ≤ 6 mm e biópsia negativa prévia foram preditores independentes de lesões falso-positivas de PI-RADS4. O pequeno número de lesões falso positivas PI-RADS5, impediu análises adicionais. **CONCLUSÃO:** Achados benignos são comuns em lesões PI-RADS4 e a maioria delas não mostram hiperplasia glandular ou estromal óbvia como esperado em pacientes nódulos hiperplásicos. Tamanho ≤ 6 mm e biópsia negativa prévia predizem maior probabilidade de falso positivo resultados em pacientes com lesões PI-RADS4.

Palavras-chave: Ressonância magnética. Neoplasias prostáticas. Biópsia. Agulha. Diagnóstico.

SOUZA, Bianca Carla Azevedo de. **Analysis of false positive PI-RADS4 lesions – experience from a single nonacademic center using cognitive fusion**. 2023. 31 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Humana) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2023.

ABSTRACT

INTRODUCTION: We evaluated pathological findings in targeted biopsies of PI-RADS4 and PIRADS5 lesions, and clinical data that could predict those patients with benign findings. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to analyze the frequency and factors related to false positives in PI-RADS4 and 5 lesions of the prostate, evaluated by magnetic resonance imaging **MATERIAL AND METHODS:** A retrospective study was conducted to summarize the experience from a single nonacademic center using cognitive fusion and a 1.5 or 3.0 Tesla scanner. **RESULTS:** We found a false positive rate of 29% and 3.7% for any cancer in PI-RADS4 and 5 lesions, respectively. Diverse histologic patterns were observed among target biopsies. At multivariate analysis, size ≤ 6 mm and previous negative biopsy were independent predictors of false positive PI-RADS4 lesions. The small number of false PI-RADS5 lesions precluded further analyses. **CONCLUSION:** Benign findings are common in PI-RADS4 lesions and most of them do not show obvious glandular or stromal hypercellularity as expected in hyperplastic nodules. Size ≤ 6 mm and previous negative biopsy predict higher probability of false positive results in patients with PI-RADS4 lesions.

Keywords: Magnetic resonance imaging. Prostatic neoplasms. Biopsy. Needle. Diagnos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAP	Câncer de próstata
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
ISUP	International Society of Urological Pathology
MP-MRI	Ressonância Magnética Multiparamétrica
OMS	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3	RESULTADOS	14
4	MANUSCRITO ENVIADO	16
5	DISCUSSÃO	17
6	CONCLUSÃO	19
	REFERÊNCIAS	20
	ANEXOS	22
	APÊNDICES	24

1 INTRODUÇÃO

Homens com níveis séricos elevados de antígeno prostático específico (PSA) ou alterações ao toque retal representam uma situação comum na prática urológica atual. No cenário prático mais comum, estes homens serão encaminhados para biópsia de próstata por agulha guiada por ultrassonografia. Esta abordagem leva a altas taxas de detecção de adenocarcinoma acinar clinicamente insignificante e frequente subdiagnóstico de adenocarcinomas clinicamente significantes - escore de Gleason 7 (3+4). Apesar dos protocolos atuais que favorecem a opção de vigilância ativa para adenocarcinomas acinares de baixo grau, muitos pacientes são submetidos à prostatectomia radical com seus reconhecidos efeitos adversos. Mesmo os pacientes que optam por vigilância ativa são submetidos a repetidas biópsias ao longo do tempo, com efeitos importantes em custos e estresse (1,2).

A ressonância magnética multiparamétrica (RM-MP) é cada vez mais reconhecida como um valioso teste de triagem para pacientes com suspeita clínica de câncer de próstata, pois melhora a identificação de pacientes com achados de imagem anormais que requerem biópsias de próstata por agulha. Biópsias direcionadas aumentam a detecção de câncer de próstata clinicamente significativo. RM-MP pré-biópsia pode evitar a biópsia em pacientes sem achados de imagem suspeitos, reduzindo o sobrediagnóstico de adenocarcinoma de próstata clinicamente insignificante (grau de Gleason 3+3, ou Grupo de Grau 1) (1-3). Taxas de falsos positivos em achados suspeitos de ressonância magnética (lesões PI-RADS4 e 5) avaliadas por radiologistas experientes variam de 11-27% em lesões PI-RADS4 a 3-10% em lesões PI-RADS 5 (1,4). Em nossa prática, os pacientes com anormalidades na RM-MP (PI-RADS 3 ou superior) geralmente recebem biópsias alvo em conjunto com 12 biópsias sistemáticas padrão. O presente estudo relata a experiência de um único centro não acadêmico usando biópsia de fusão cognitiva baseada em achados de RM-MP em aparelhos de ressonância de 1,5 ou 3,0 Tesla.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi analisar a frequência e fatores relacionados a falso-positivos em lesões PI-RADS4 e 5 da próstata, avaliados por ressonância magnética.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a frequência de lesões falso-positivas em PI-RADS4 na próstata avaliadas por ressonância multiparamétrica;
- Analisar a frequência de lesões falso-positivas em PI-RADS 5 na próstata avaliadas por ressonância multiparamétrica;
- Avaliar os fatores clínicos que poderiam prever lesões falso-positivas PI-RADS4;
- Avaliar os fatores clínicos que poderiam prever lesões falso-positivas PI-RADS 5;
- Avaliar os achados histológicos em lesões falso-positivas PI-RADS4;
- Avaliar os achados histológicos em lesões falso-positivas PI-RADS 5.

3 RESULTADOS

Duzentos e cinquenta e nove pacientes tiveram lesões PI-RADS4 (sem lesões PI-RADS 5 concomitantes) e 76 não mostraram adenocarcinoma invasivo em biópsias sistemáticas, nem em biópsias guiadas. Um caso foi excluído da análise posterior por apresentar carcinoma intraductal. A taxa de falsos-positivos foi de 29%. Os achados nas 76 amostras sem adenocarcinoma foram de histologia normal (n = 22), uma combinação de inflamação crônica, epitélio reativo e atrofia glandular (n = 18), atrofia glandular (n = 9), proliferação estromal consistente com hiperplasia nodular (n = 7), uma combinação de inflamação crônica, epitélio reativo e atrofia glandular (n = 6), inflamação crônica (n = 4) e HGPIN (n = 10).

Pacientes com lesões PI-RADS4 com biópsias positivas e negativas não diferiram em função da idade, níveis séricos de PSA, densidade de PSA, história familiar positiva para câncer de próstata e local da biópsia. Pacientes com resultados falso-positivos nas lesões PI-RADS4 apresentaram menor densidade de PSA, com PSA densidade < 0,10 ng/ml/cc. Entre os pacientes com lesões PI-RADS4, biópsias positivas foram observadas em 65% daqueles com densidade de PSA < 0,10 ng/ml/cc e 78% daqueles com densidade de PSA \geq 0,10 ng/ml/cc. Lesões PI-RADS4 \leq 6 mm tiveram maior taxa de falsos positivos (38% vs 19%, p = 0,003) em relação aos pacientes com lesões de $>$ 6 mm. Entre aqueles pacientes com PI-RADS4 \geq e biópsia prévia, o adenocarcinoma foi detectado em 88% dos pacientes com biópsia positiva prévia e 56% daqueles com biópsia negativa prévia.

Na análise multivariada, o tamanho \leq 6 mm e biópsia negativa prévia foram preditores independentes de resultados falsos positivos em pacientes com lesões PI-RADS4 (Tabela 2). O modelo também incluiu outras variáveis como idade, dias entre RM-MP e biópsia cognitiva, níveis totais de PSA e número total de amostras de biópsia. Nenhuma delas se mostrou significativa. Oitenta e três pacientes apresentavam lesões PI-RADS5 e apenas em três não observamos malignidade nas amostras de análises. Dois casos foram excluídos do cálculo de falso positivo: um com prostatite granulomatosa em biópsia alvo e adenocarcinoma GG1 em amostras sistemáticas, e o outro com carcinoma intraductal na biópsia alvo e adenocarcinoma GG4 nas amostras sistemáticas. Entre os 81 pacientes restantes com lesões PI-RADS5, apenas três não apresentaram adenocarcinoma invasivo nas amostras analisadas, resultando em uma taxa de falsos positivos de 3,7%.

Os achados nesses três casos foram de proliferação branda de células fusiformes consistentes com hiperplasia nodular; uma combinação de inflamação crônica e atrofia

glandular; e neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (HGPIN) com pequena proliferação acinar atípica adjacente. Neste último, foi realizada imuno-histoquímica e não conseguiu resolver o diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma acinar e HGPIN puro. O pequeno número de lesões falso-positivas de PI-RADS 5 impossibilitaram uma análise mais aprofundada dos fatores associados a este evento.

4 MANUSCRITO ENVIADO

O trabalho referenciado acima, publicado em *International Urology and Nephrology*, compõe o Apêndice A desta dissertação e apresenta a metodologia e os resultados referentes ao projeto de pesquisa aqui exposto. O objetivo principal deste estudo foi avaliar se existem preditores clínicos de lesões PI-RADS4 e 5 falso-positivos, e quais os achados estão relacionados a essas lesões falso-positivas.

5 DISCUSSÃO

Em nossa experiência em um único centro não acadêmico usando biópsias de fusão cognitiva e aparelhos de ressonância de 1,5 Tesla encontramos uma taxa de 29% e 3,7% de falsos positivos para qualquer tipo de câncer em lesões PI-RADS4 e 5, respectivamente. Poucos estudos focaram em achados histopatológicos em lesões falso-positivas PI-RADS4 e 5 (8-10). Gordetsky e colegas identificaram 62 casos de lesões alvo com resultados negativos – apenas 17 deles eram PI-RADS4 ou 5. Eles descobriram que inflamação crônica extensa, inflamação aguda, alta celularidade estromal e hiperplasia basocelular foram mais comuns em biópsias guiadas do que em amostras sistemáticas. De importância, tanto a alta celularidade do estroma quanto a hiperplasia de células basais são características microscópicas de nódulos hiperplásicos. Hupe e colegas avaliaram 57 lesões falso-positivas PI-RADS4 ou 5 e descreveram uma ampla gama de alterações estromais e glandulares hipercelulares e achados inflamatórios. Nenhum deles diferiu na frequência entre biópsias sistemáticas e guiadas.

O único achado associado à biópsia guiada foi hipercelularidade estromal associada a numerosos pequenos vasos com paredes espessadas - novamente, uma característica típica de nódulos hiperplásicos predominantes no estroma (9). Yamanka e colegas descreveram hiperplasia e infiltração linfocítica como achados comuns em 47 lesões PI-RADS4 e 5 falso-positivas (11). Sheridan e colegas não compararam e biópsias direcionadas, mas descreveram seus achados em 98 lesões PI-RADS 5: 18 (18%) tinham achados benignos incluindo nódulos hiperplásicos (39%), inflamação (28%) e achados normais (5%). Não encontramos uma alta taxa de achados histológicos sugestivos de hiperplasia nodular. Em nossa série, esses achados foram observados em 10% de todas as biópsias alvo benignas. Vinte e duas lesões PI-RADS4 falso-positivas mostraram histologia normal.

Este achado não poderia descartar completamente a hiperplasia nodular, uma vez que uma combinação de estroma de aparência branda e epitelial glandular é um achado comum em nódulos hiperplásicos. As amostras de biópsia por agulha não são adequadas para o diagnóstico de nódulo hiperplásico porque a nodularidade não é avaliável. Este diagnóstico pode ser sugerido em biópsias por agulha apenas na presença de hipercelularidade estromal. Sheridan e colegas relataram que a baixa densidade sérica de PSA e localização basal ou apical foram fatores preditivos independentes para achados benignos em lesões PI-RADS 5. Tivemos apenas três casos de lesões falso-positivas de PI-RADS 5, impossibilitando a comparação dos resultados. Em nosso estudo, a biópsia local não foi um preditor de resultado entre pacientes com lesões PI-RADS4. Nosso modelo foi fortalecido pela inclusão de

histórico de biópsia prévia. Em um modelo de incorporação de diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais comumente usados, tamanho ≤ 6 mm e biópsia negativa prévia predizem maior probabilidade de resultados falso-positivos em pacientes com lesões PI-RADS 4.

6 CONCLUSÃO

Achados benignos são comuns em lesões PI-RADS4 e a maioria deles não mostra hiper celularidade glandular ou estromal como esperado em nódulos hiperplásicos. Tamanho \leq 6 mm e biópsia negativa prévia prediz maior probabilidade de resultados falso-positivos em pacientes com lesões PI-RADS 4.

REFERÊNCIAS

- BABAIAN, R.J. et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. **Cancer**, v. 9, p. 1414-1422, 2011.
- BILLIS, A. et al. Influence of focal and diffuse extraprostatic extension and positive surgical margins on biochemical progression following radical prostatectomy. **International Brazilian Journal Urology**, v. 38, p. 175-184, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. INCA. **ESTIMATIVA – 2016. Incidência de Câncer no Brasil**, 2016.
- EBLE, S.N.; EPSTEIN, S.G.; SESTERHENN, I.A. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. **IARC**, 2004.
- EPSTEIN, J.I. et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. **The Journal of Urology**, v. 150, p. 135-141, 1993.
- EPSTEIN, J.I. et al. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 20, p. 286-292, 1996.
- HUMPHREY, P.A. Complete histologic serial sectioning of a prostate gland with adenocarcinoma. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 17, p. 468-472, 1993.
- IREMASHVILI, V. et al. Partial sampling of radical prostatectomy specimens: detection of positive margins and extraprostatic extension. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 37, n. 2, p. 219-225, 2013.
- KIM, K. et al. Limited sampling of radical prostatectomy specimens with excellent preservation of prognostic parameters of prostate cancer. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 133, p. 1278-1284, 2009.
- LLANOS C.A.; BLIEDEN, C.; VERNON, S.E. Processing radical prostatectomies: an alternate-slice method is comparable with total embedding. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 16, p. 284-287, 2012.
- MAGI-GALLUZZI, C. et al. Group, International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. **Modern Pathology**, v. 24, p. 26-38, 2011.
- SAMARATUNGA, H. et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. **Modern Pathology**, v. 24, n. 1, p. 6-15, 2011.
- SEHDEV, A.E.; PAN, C.C.; EPSTEIN, J.I. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic

adenocarcinoma. **Human Pathology**, v. 32, n. 5, p. 494-499, 2001.

TAN, P.H. et al. Group, International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. **Modern Pathology**, v. 24, p. 48-57, 2011.

TRUE, L.D. Surgical pathology examination of the prostate gland. Practice survey by American society of clinical pathologists. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 102, n. 5, p. 572-579, 1994.

VAINER, B. et al. Handling of radical prostatectomy specimens: total or partial embedding? **Histopathology**, v. 58, n. 2, p. 211-216, 2011.

VAINER, B. et al. Response to: Handling of radical prostatectomy specimens: total or partial embedding? **Histopathology**, v. 59, n. 5, p. 1012-1013, 2011.

WHEELER, T.M. et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. **Human Pathology**, v. 29, p. 856–862, 1998.

Anexo A – Tabela 1

Tabela 1 - Dados clínicos, laboratoriais e radiológicos de pacientes estratificados pela classificação PI-RADS de lesões e resultados de biópsia.

	PI-RADS4 Falso-positivas (n=76)	PI-RADS4 Verdadeiras Positivas (n=183)	PI-RADS5 Falso-positivas (n=3)	PI-RADS5 Verdadeiras Positivas (n=78)
Idade (anos)	65.1 (8.2)	66.0 (8.4)	64.6 (4.7)	68.5 (8.6)
PSA sérico (ng/dl)	5.98 (8.15)	5.92 (4.15)	5.68 (1.99)	15.99 (39.84)
Densidade do PSA (ng/ml/cc)	0.14 (0.29)	0.15 (0.13)	0.09 (0.04)	0.31 (0.48)
Tamanho (mm)	7.4 (3.4)	0.81 (0.29)	23 (6.0)	23 (9.2)
Dias entre RM-MP e a biópsia	48.8 (30.9)	39.9 (28.1)	32.3 (12.2)	38.1 (31.5)
Biópsia prévia positiva	31/76 (40.7%)	45/183 (24.5%)	0/3	01/78
Razão de PSA livre /total	19.86 (10.61)	15.86 (7.98)	19.79 (6.26)	15.65 (7.38)
Número de fragmentos (alvo)	3.0 (2 a 7)	3.1 (2 a 8)	3.66 (3 a 4)	5.28 (2 a 18)

Anexo B – Tabela 2

Tabela 2 - Análise multivariada predizendo achados benignos (falso PI-RADS4) entre pacientes com lesões PI-RADS4

	Odds ratio	p	Intervalo de confiança de 95%
Idade (anos)	1.00	0.84	0.96 – 1.04
PSA densidade (0.10 ng/ml/cc)	2.01	0.07	0.94 – 4.32
Tamanho (> 6 mm)	2.89	0.003	1.44 – 5.79
Dias entre Mp-MRI e biópsia 1,00	1.00	0.85	0.99 – 1.01
Biópsia prévia negativa	2.38	0.02	1.17 – 4.63
Nível sérico de PSA total	1.03	0.12	0.99 – 1.08



Analysis of false positive PI-RADS 4 lesions: experience from a single nonacademic center using cognitive fusion

Bianca Carla Azevedo de Souza^{1,2,3} · Marco Antonio Soares Novaes⁴ · Maiara Ferreira de Souza^{5,7} · Maria Estela Pompeu do Amaral⁵ · Augusto Mota⁶ · Daniel Abensur Athanazio^{5,7}

Received: 22 November 2022 / Accepted: 2 February 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature B.V. 2023

Abstract

Background We evaluated pathological findings in targeted biopsies of PI-RADS4 and PI-RADS5 lesions, and clinical data that could predict those patients with benign findings.

Materials and Methods A retrospective study was conducted to summarize the experience from a single nonacademic center using cognitive fusion and a 1.5 or 3.0 Tesla scanner.

Results We found a false positive rate of 29 and 3.7% for any cancer in PI-RADS 4 and 5 lesions, respectively. Diverse histologic patterns were observed among target biopsies. At multivariate analysis, size ≤ 6 mm and previous negative biopsy were independent predictors of false positive PI-RADS4 lesions. The small number of false PI-RADS5 lesions precluded further analyses.

Conclusion Benign findings are common in PI-RADS4 lesions and most of them do not show obvious glandular or stromal hypercellularity as expected in hyperplastic nodules. Size ≤ 6 mm and previous negative biopsy predict a higher probability of false positive results in patients with PI-RADS 4 lesions.

Keywords Magnetic resonance imaging · Prostatic neoplasms · Biopsy · Needle · Diagnosis

Introduction

Multiparametric magnetic resonance imaging (Mp-MRI) is increasingly recognized as a valuable triage test for patients with clinical suspicion of prostate cancer, since it improves the identification of patients with abnormal imaging findings who requires prostate needle biopsies. Targeted biopsies increase the detection of clinically significant prostate cancer. In addition, pre-biopsy Mp-MRI may avoid the biopsy in patients without suspicious imaging findings, thus reducing overdiagnosis of clinically insignificant prostate adenocarcinoma (Gleason grade 3 + 3, or Grade group 1) [1–3].

False positive rates in suspected MRI findings (PI-RADS 4 and 5) lesions evaluated by experienced radiologists range from 11 to 31% in PI-RADS 4 to 3–10% in PI-RADS 5 lesions [1, 2, 4–6].

In our practice, patients with Mp-MRI abnormalities (PI-RADS 3 or higher) are typically offered target biopsies in conjunction with 12 standard systematic biopsies. The present study reports the experience from a single nonacademic center using cognitive fusion biopsy based on findings of Mp-MRI in 1.5 or 3.0 Tesla scanners. The aim of this study

✉ Daniel Abensur Athanazio
daa@ufba.br

¹ Federal University of Bahia/Hospital Universitário Professor Edgard Santos, R. Augusto Viana, s/n - Canela, Salvador 40301-155, Brazil

² Rede D'or Bahia. Av. São Rafael, 2152 - São Marcos, Salvador, BA 41253-190, Brazil

³ Hospital Aristides Maltez. Av. Dom João VI, 332 - Brotas, Salvador, BA 40285-001, Brazil

⁴ Multimagem Clinic, Av. Manoel Dias da Silva, 675 - Pituba, Salvador 41830-000, Brazil

⁵ Imagepat Laboratory, Rua Lucaia, 209 - Edf. Eventus Empresarial, Rio Vermelho, Salvador 41940-660, Brazil

⁶ AMO Clinic, Rua João Gomes, 225 - Rio Vermelho, Salvador 41950-640, Brazil

⁷ Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Praça XV de Novembro, s/n - Largo do Terreiro de Jesus, Salvador, BA 40025-010, Brazil

was to evaluate if there are clinical predictors of false positive PI-RADS 4 and 5 lesions, and which microscopic findings are related to those false positive lesions.

Patients and methods

Case selection

We report the experience of a single imaging institution. From December 2015 to April 2022, 547 patients were referred for Mp-MRI due to clinical suspicion of prostate cancer due to elevated serum PSA or abnormal digital rectal examination. All patients underwent patients underwent Mp-MRI followed by a combination of transrectal targeted biopsy (using cognitive fusion of MRI and transrectal ultrasound images) and systematic transrectal guided biopsies. The inclusion criteria were:

- All patients underwent Mp-MRI followed by targeted and systematic biopsies in the same institution.
- The time interval between Mp-MRI and biopsy was shorter than 180 days.
- The same radiologist (with 11 years of experience in prostate Mp-MRI and 25 years of experience in prostate biopsy) read all Mp-MRIs and performed all the prostate biopsies.

Magnetic resonance imaging

The Mp-MRI of the Prostate were performed in a 1.5 or 3.0 Tesla scanner (MagnetomEspree [8 channel], Magnetom Aera [24 channel or Magnetom Spectra (3 T) [24 channel] Siemens Healthineers®, Erlangen, Germany, without a endorectal coil, with the recommended protocol of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) and PI-RADS version 2 and version 2.1 from 2019 [7, 8]. The following parameters were used:

- 3 mm thickness T2 weighted images in the sagittal, axial, and coronal planes.
- 3 mm thickness Diffusion Weighted Images (DWI) in the axial plane with *B* values of 50, 1000, and 1500, calcu-

lating the *B* value of 1500 in the equipment that allowed such action (MagnetomAera and Magnetom Spectra).

- T1 weighted axial 3 mm thickness images after the injection of 0.1 mmol/kg of the Gadolinium-based contrast agent (Dotarem; Guerbet®), using an injection pump, with an injection rate of 3 mL/s. The total acquisition time of the sequence was at least 5 min.

In all instance, small field-of-view high-resolution technique was utilized. The protocol is detailed in Table 1.

Prostate biopsies

All patients underwent targeted (cognitive MRI and transrectal ultrasound images fusion) biopsies obtaining 1–4 fragments of the lesions classified as PI-RADS 4 or 5 and then systematic transrectal sampling of the gland obtaining fragments of 12 to 14 regions, comprising base, mid-gland, and apex of the prostate. Fragments of the transition zones were also obtained when the prostate volume was greater than 50 cm³ or in those patients who had undergone previous biopsy of the prostate. All the biopsy samples were analyzed by at least two pathologists, one of them a senior urologic pathologist with more than 10 years of experience in the field.

Cognitive fusion biopsy was based on reviewing the lesion on Mp-MRI and anatomical knowledge to target the biopsy needle at the suspected area.

All the biopsy samples were analyzed by at least two pathologists, one of them a senior urologic pathologist with 12 years of experience in the field. Benign findings were reviewed by a senior pathologist and a Pathology resident. Each case was signed by the senior uropathologist and a junior uropathologist. Both junior uropathologists involved in the study have 4 years in training after the conclusion of Pathology Residency.

Clinical data

Age, recent serum PSA level, previous prostate biopsy data, race, prostate cancer family history and prostate volume were obtained from each patient. The PSA density was calculated by dividing the total PSA by the prostate volume obtained in the Mp-MRI. Biopsy sites were grouped into

Table 1 Magnetic resonance imaging protocol

	T2		Diffusion-weighted imaging		Dynamic contrast enhanced	
	1.5 T	3.0 T	1.5 T	3.0 T	1.5 T	3.0 T
Slice thickness (mm)	3	3	3	3	3	3
Field-of-view (cm)	16	15	19	20	22	19
In plane resolution (mm)	0.7×0.5	0.5×0.5	1.48×1.48	1.67×1.67	1.43×1.15	1.06×0.74

apex, mid-gland, base, right transition zone and left transition zone accordingly.

Ethics

This study was approved by the Institutional Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Federal University of Bahia (Number: 3.709.229).

Results

Clinical, laboratory and radiologic data of patients stratified by PI-RADS 4 and 5 classification and biopsy results are summarized in Table 2.

Two hundred fifty-nine patients had PI-RADS4 lesions (with no concomitant PI-RADS5 lesions), and 76 did not show invasive adenocarcinoma at either target or systematic biopsies. One case was excluded from further analysis, because it showed intraductal carcinoma—a finding strongly associated with unsampled invasive high-grade adenocarcinoma [9]. The false positive rate was 29%. The findings on the 75 samples with no adenocarcinoma were normal histology ($n = 22$), a combination of chronic inflammation and glandular atrophy ($n = 18$), glandular atrophy ($n = 9$), stromal proliferation consistent with nodular hyperplasia ($n = 7$), a combination of chronic inflammation, reactive epithelium and glandular atrophy ($n = 6$), chronic inflammation ($n = 4$) and HGPIN ($n = 9$).

The rate of false positive PI-RADS 4 lesions was not influenced by age, serum PSA levels, PSA density, positive family history for prostate cancer or biopsy site. Data on biopsy site are detailed in Table 3. Patients with false positive results in PI-RADS4 lesions had lower PSA density, with PSA density < 0.10 ng/mL/mL. Among patients with PI-RADS 4 lesions, positive biopsies were observed in 65% of those with PSA density < 0.10 ng/mL/mL and 78% of those with PSA density ≥ 0.10 ng/mL/mL. PI-RADS4 lesions ≤ 6 mm

Table 2 Clinical, laboratory, and radiologic data of patients stratified by PI-RADS classification of lesions and biopsy results

	PI-RADS 4 False positives ($n = 76$)	PI-RADS 4 True positives ($n = 183$)	PI-RADS 5 False positives ($n = 3$)	PI-RADS 5 True positives ($n = 78$)
Age (Years)	65.1 (8.2)	66.0 (8.4)	64.6 (4.7)	68.5 (8.6)
Serum PSA (ng/mL)	5.98 (8.15)	5.92 (4.15)	5.68 (1.99)	15.99 (39.84)
PSA density (ng/mL/mL)	0.14 (0.29)	0.15 (0.13)	0.09 (0.04)	0.31 (0.48)
Size (mm)	7.4 (3.4)	8.1 (2.9)	23 (6.0)	23 (9.2)
Days between Mp-MRI and biopsy	48.8 (30.9)	39.9 (28.1)	32.3 (12.2)	38.1 (31.5)
Previous biopsy	31/76 (40.7%)	45/183 (24.5%)	0/3	01/78
Free/total PSA ration	19.86 (10.61)	15.86 (7.98)	19.79 (6.26)	15.65 (7.38)
Number of fragments (target)	3.0 (2 to 7)	3.1 (2 to 8)	3.66 (3 to 4)	5.28 (2 to 18)

In the previous biopsy row, the results are expressed in the ratio between previous biopsy and all cases with percentage in parentheses. For all other rows, results are expressed as the average and standard deviation in parentheses

Table 3 Biopsy site stratified by biopsy results among patients PI-RADS4 lesions

	PI-RADS 4 False positives n/N (%)	PI-RADS 4 True positives n/N (%)
Base	18/72 (25)	54/72 (75)
Midgland	26/100 (26)	74/100 (75)
Apex	38/117 (32)	79/117 (68)
Transition zone	4/18 (22)	14/18 (78)

Table 4 Multivariate analysis predicting benign findings (false PI-RADS4) among patients with PI-RADS 4 lesions

	Odds ratio	p value	95% confidence interval
Age (years)	1.00	0.84	0.96–1.04
PSA density (0.10 ng/mL/mL)	2.01	0.07	0.94–4.32
Size (≤ 6 mm)	2.89	0.003	1.44–5.79
Days between Mp-MRI and biopsy	1.00	0.85	0.99–1.01
Negative previous biopsy	2.38	0.02	1.17–4.63
Total PSA serum level	1.03	0.12	0.99–1.08

had a higher rate of false positives (38% vs. 19%, $p = 0.003$) compared to patients with lesions ≥ 6 mm. Among those patients with PI-RADS4 and previous biopsy, adenocarcinoma was detected in 88% of patients with previous positive biopsy and 56% of those with previous negative biopsy. At multivariate analysis, size ≤ 6 mm and previous negative biopsy were independent predictors of false positive results in patients with PI-RADS 4 lesions (Table 4). The model also included other variables such as age, days between Mp-MRI and cognitive biopsy, total PSA levels, and the total number of biopsy samples. None of these proved to be significant.

Eighty-three patients had PI-RADS5 lesions, and only 3 did we observe no malignancy in the analyzed samples.

Two cases were excluded from false positive calculation: one with granulomatous prostatitis in target biopsy and GG1 adenocarcinoma in systematic samples, and the other with intraductal carcinoma in the target biopsy and GG4 adenocarcinoma in systematic samples. Among the remaining 81 patients with PI-RADS5 lesions, only 3 had no invasive adenocarcinoma in the analyzes' samples, resulting in a false positive rate of 3.7%. The findings in these three cases were that of bland spindle cell proliferation consistent with nodular hyperplasia; a combination of chronic inflammation and glandular atrophy; and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) with adjacent atypical small acinar proliferation. In the latter, immunohistochemistry was performed and could not solve the differential diagnosis between acinar adenocarcinoma and pure HGPIN. The small number of false positive PI-RADS5 lesions precluded further analysis of factors associated with this event.

Discussion

In our experience in a single nonacademic center using cognitive fusion biopsies and 1.5 or 3.0 Tesla scanners, we found a rate of 29 and 3.7% of false positives for any cancer in PI-RADS 4 and 5 lesions, respectively.

Few studies focused on histopathological findings in false positive PI-RADS 4 and 5 lesions [10–13]. Gordetsky and colleagues identified 62 cases of targeted lesions with negative results—only 17 of them were PI-RADS 4 or 5. They found that extensive chronic inflammation, acute inflammation, high stromal cellularity, and basal cell hyperplasia were more common in targeted biopsies than in systematic samples. Of importance, both high stromal cellularity and basal cell hyperplasia are microscopic features of hyperplastic nodules [10]. Hupe and colleagues evaluated 57 false positive PI-RADS 4 or 5 lesions and described a wide range of hypercellular stromal and glandular changes and inflammatory findings. None of them differed in frequency between systematic and targeted biopsies. The only finding associated with targeted biopsy was stromal hypercellularity associated with numerous small vessels with thickened walls—again, a typical feature of stromal predominant hyperplastic nodules [11]. Sheridan and colleagues did not compare systematic and targeted biopsies but described their findings in 98 PI-RADS 5 lesions: 18 (18%) had benign findings, including hyperplastic nodules (39%), inflammation (28%), and normal findings (5%) [12]. Yamanka and colleagues described hyperplasia and lymphocytic infiltration as common findings in 47 false positive PI-RADS 4 and 5 lesions [13]. We could not find a high rate of histologic findings suggestive

of hyperplastic nodules. In our series, these findings were observed in 10% of all benign target biopsy.

Twenty-two false positive PI-RADS4 lesions showed normal histology. This finding could not completely rule out nodular hyperplasia since a combination of bland-appearing stroma and glandular epithelial is a common finding in hyperplastic nodules. Needle biopsy specimens are unsuitable for diagnosing hyperplastic nodules, because nodularity is not evaluable. This diagnosis can be suggested in needle biopsies only in the presence of stromal hypercellularity.

Sheridan and colleagues reported that low-serum PSA density and basal or apex location were independent predictive factors for benign findings in Pi-RADS5 lesions. We had only three cases of false positive PI-RADS5 lesions precluding comparison of results. In our study, biopsy site was not a predictor of a result among patients with PI-RADS4 lesions.

Our model has been strengthened by the inclusion of previous biopsy history. In a model incorporation, different commonly used clinical and laboratory parameters, size ≤ 6 mm and previous negative biopsy predict a higher probability of false positive results in patients with PI-RADS 4 lesions.

In our database, the PI-RADS 4 lesions had a mean diameter of 7.9 mm (standard deviation 3.1 mm) and a median diameter of 7.0 mm. The 25% percentile of the diameters for these lesions was 6 mm. We analyzed the correlation of false positivity compared the lesions below the 25% percentile (< 6 mm) against the lesions at the 25% percentile or larger (≥ 6 mm). For the univariate analysis, we found a significant correlation with a p value = 0.003. This cutoff was then taken to the multivariate analysis. We explored different cutoffs and 6 mm was the most powerful to discriminate true and false positive Pi-RADS4 lesions.

One of the limitations of this study include retrospective nature. Cognitive fusion biopsy avoids additional investment or training with unfamiliar equipment or software. The procedure is based on reviewing the lesion on M-MRI and anatomical knowledge to target the biopsy needle at the suspected area. This approach is less expensive and time-consuming and, therefore, may be more comfortable for patients, and perhaps more cost-efficient. It is common sense that the accuracy of cognitive fusion biopsy largely depends on the experience and cognitive skills of the operating practitioner. Cognitive fusion may have a higher likelihood for sampling errors in the distal apex and base or lateral edges of the prostate due to the anatomical variation between axial Mp-MRI and image-acquisition during transrectal ultrasound scan [14]. In this study, however, we did not observe differences in the rate of false positive PI-RADS4 as a function of topography.

Conclusion

Benign findings are common in PI-RADS4 lesions and most of them do not show obvious glandular or stromal hypercellularity as expected in hyperplastic nodules. Size ≤ 6 mm and previous negative biopsy predict a higher probability of false positive results in patients with PI-RADS 4 lesions.

Data availability Raw data were generated at IMAGEPAT Laboratory. Derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author [DAA] on request.

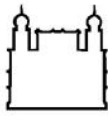
References

- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R et al (2017) PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389:815–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)
- Kasisvisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH (2018) PRECISION study group collaborators. mri-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 378:1767–1777. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801993>
- Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT et al (2020) MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 382:917–928. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910038>
- Stolk TT, de Jong IJ, Kwee TC, Luiting HB, Mahesh SVK, Doornweerd BHH et al (2019) False positives in PIRADS (V2) 3, 4, and 5 lesions: relationship with reader experience and zonal location. *Abdom Radiol (NY)* 44:1044–1051. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01919-2>
- Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F.; MRI-FIRST Investigators, et al (2019) Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 20:100–109. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30569-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30569-2)
- van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M et al (2019) Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 75:570–578. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.023>
- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouvière O et al (2012) European society of urogenital radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 22:746–757. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>
- American College of Radiology: PI-RADS v2 (2015) available at <https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS2015>
- Robinson BD, Epstein JI (2010) Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol* 184:1328–1333. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.017>
- Gordetsky JB, Ullman D, Schultz L, Porter KK, DelPenaRodriguez M, Calderone CE et al (2019) Histologic findings associated with false-positive multiparametric magnetic resonance imaging performed for prostate cancer detection. *Hum Pathol* 83:159–165
- Hupe MC, Offermann A, Tharun L, Fürschke A, Frydrychowicz A, Garstka N et al (2020) Histomorphological analysis of false positive PI-RADS 4 and 5 lesions. *Urol Oncol* 38:636.e7–636.e12. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.01.017>
- Sheridan AD, Nath SK, Aneja S, Syed JS, Pahade J, Mathur M et al (2018) MRI-ultrasound fusion targeted biopsy of prostate imaging reporting and data system version 2 category 5 lesions found false-positive at multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol* 210:W218–225. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18680>
- Yamanaka R, Sekino Y, Babasaki T, Kobatake K, Kitano H, Ikeda K et al (2022) Histopathological analysis of false-positive lesions in mpMRI/TRUS fusion prostate biopsy. *In Vivo* 36:496–500. <https://doi.org/10.21873/invivo.12730>
- van Luitelaar A, Bomers J, Futterer J (2019) A comparison of magnetic resonance imaging techniques used to secure biopsies in prostate cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 19:705–716. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1641086>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Apêndice B – Cessão de direitos autorais



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz



UFBA

CESSÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Teses, Dissertações e Trabalhos de Conclusão de Curso

Eu, **Bianca Carla Azevedo De Souza**, inscrito no CPF sob o nº **045.643.955-69** ou, se estrangeiro, portador do Passaporte nº _____, emitida pelo país _____, Autor(a) da obra intitulada **ANÁLISE DE LESÕES FALSO-POSITIVAS PI-RADS 4 – EXPERIÊNCIA DE UM ÚNICO CENTRO NÃO ACADÊMICO USANDO FUSÃO COGNITIVA** defendida como () Tese de Doutorado (**X**) Dissertação de Mestrado () Trabalho de Conclusão de Curso, em 09 de fevereiro de 2023 no programa de pós-graduação em Patologia Humana da unidade técnico- científica: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz sob orientação de: Prof. Dr. Daniel Abensur Athanazio, em consonância com a “Política de Acesso Aberto ao Conhecimento da Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz”:

(Marque somente uma das opções abaixo)

(X) **CEDO e TRANSFIRO**, total e gratuitamente, à **FIOCRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ e UFBA – UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**, em caráter permanente, irrevogável e **NÃO EXCLUSIVO**, todos os direitos patrimoniais **NÃO COMERCIAIS** de utilização da obra artística e/ou científicas indicada acima, durante todo o prazo de duração dos direitos autorais, em qualquer idioma e em todos os países, de acordo com os Termos e Condições desta Cessão,

(X) imediatamente, a partir desta data

OU

() a partir de _meses a contar desta data.

() **NÃO AUTORIZO** o uso do **TEXTO INTEGRAL** da obra supracitada, em qualquer meio ou veículo, uma vez que a obra está em estudo de patenteamento ou sob sigilo; entretanto, **CEDO e TRANSFIRO**, gratuitamente, à **FIOCRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ e UFBA – UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**, denominada **CESSIONÁRIA**, os direitos de disponibilização, comunicação ao público e qualquer utilização para fins não comerciais dos dados descritivos - autor, orientador, programa, título, ano, resumo - da obra, de acordo com os Termos e Condições desta Cessão.

Salvador, 04 de abril de 2023

Nome e Assinatura do(a) Autor(a)

Nome e Assinatura do(a)
Orientador(a)

TERMOS E CONDIÇÕES

1 – DIREITOS CEDIDOS

A cessão total não exclusiva, permanente e irrevogável dos direitos autorais patrimoniais não comerciais de utilização de que trata este documento inclui, exemplificativamente, os direitos de disponibilização e comunicação pública da(s) obra(s), em qualquer meio ou veículo, inclusive em Repositórios Digitais, bem como os direitos de reprodução, exibição, execução, declamação, exposição, arquivamento, inclusão em banco de dados, preservação, difusão, distribuição, divulgação, empréstimo, tradução, inclusão em novas obras ou coletâneas, reutilização, edição, produção de material didático e cursos ou qualquer forma de utilização não comercial.

2 – AUTORIZAÇÃO A TERCEIROS

A cessão aqui especificada concede à FIOCRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ e UFBA – UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, o direito de autorizar qualquer pessoa – física ou jurídica, pública ou privada, nacional ou estrangeira - acessar e utilizar amplamente a(s) OBRA(s), sem exclusividade, para quaisquer finalidades não comerciais, nos termos deste instrumento.

3 – USOS NÃO COMERCIAIS

Usos não comerciais são aqueles em que as obras são disponibilizadas gratuitamente, sem cobrança ao usuário e sem intuito de lucro direto por parte daquele que as disponibiliza e utiliza.

4 – NÃO EXCLUSIVIDADE

A não exclusividade dos direitos cedidos significa que tanto o AUTOR como a FIOCRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, a UFBA – UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA ou seus autorizados poderão exercê-los individualmente de forma independente de autorização ou comunicação, prévia ou futura.

5 – DIREITOS RESERVADOS

Ficam reservados exclusivamente ao AUTOR os direitos morais sobre as obras de sua autoria e/ou titularidade, assim como os usos comerciais da(s) obra(s) incluídas no âmbito deste instrumento.

6 – AUTORIA E TITULARIDADE

O AUTOR declara ainda que a obra é criação original própria, responsabilizando-se integralmente pelo conteúdo e outros elementos que fazem parte da(s) obra(s), obrigando-se a indenizar terceiros por danos, bem como indenizar e ressarcir a FIOCRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ e a UFBA – UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA de eventuais despesas que vierem a suportar, em razão de qualquer ofensa a direitos autorais alheios, principalmente no que diz respeito a plágios e violações de direitos autorais.

7 - GRATUIDADE

A cessão dos direitos autorais de utilização da(s) obra(s) artística(s) e/ou intelectuais(s) listada(s) em anexo, conforme estabelecidos neste instrumento, será gratuita, não sendo devida qualquer remuneração, a qualquer título, ao autor e/ou titular.

Apêndice C – Termo de entrega de versão impressa



**TERMO COMPROMISSO DE ENTREGA DA
VERSÃO IMPRESSA**

Teses e Dissertações

Eu, **Bianca Carla Azevedo de Souza**, brasileiro (a) inscrito (a) no CPF sob o nº 045.643.955-69 passaporte nº _____ emitido pelo país _____ AUTOR(A) da obra intitulada **ANÁLISE DE LESÕES FALSO-POSITIVAS PIRADS 4 – EXPERIÊNCIA DE UM ÚNICO CENTRO NÃO ACADÊMICO USANDO FUSÃO COGNITIVA** defendida como () Tese de Doutorado (**X**) Dissertação de Mestrado, no dia 09/02/2023 no Programa de Pós-Graduação em Patologia Humana UFBA – FIOCRUZ, sob orientação de: Prof. Dr. Daniel Abensur Athanazio.

Para atender aos protocolos de segurança estabelecidos pela Fiocruz em seu Plano de Convivência com a Covid-19 comprometo-me a entregar a versão final impressa e encadernada do trabalho acadêmico descrito acima, na portaria do IGM, antes da reunião do Colegiado que homologará a versão digital enviada por e-mail.

Salvador, 04 de abril de 2023.

Bianca Carla Azevedo de Souza
(Nome e assinatura do(a) autor(a))

Prof. Dr. Daniel Abensur Athanazio
(Nome e assinatura do(a) orientador(a))