



UNICAMP

Rogério Cardoso da Silva

**Ressonância magnética para avaliação do diagnóstico e
da extensão local do câncer de próstata: revisão
sistemática da literatura com estudo de metanálise**

Campinas
2013



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

Rogério Cardoso da Silva

**Ressonância magnética para avaliação do diagnóstico e
da extensão local do câncer de próstata: revisão
sistemática da literatura com estudo de metanálise**

Orientador: Dr. Wagner Eduardo Matheus

Co-orientador: Dr. André Deeke Sasse

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção do título de **Mestre em Ciências**.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNO ROGÉRIO CARDOSO DA SILVA E ORIENTADA
PELO PROF. DR. WAGNER EDUARDO MATHEUS

PROF. DR. WAGNER EDUARDO MATHEUS

Campinas
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

Si38r Silva, Rogério Cardoso da, 1977-
Ressonância magnética para avaliação do diagnóstico
e da extensão local do câncer de próstata : revisão
sistemática da literatura com estudo de metanálise /
Rogério Cardoso da Silva. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Wagner Eduardo Matheus.
Coorientador : André Deeke Sasse.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias da próstata. 2. Ressonância
magnética. 3. Diagnóstico. I. Matheus, Wagner Eduardo.
II. Sasse, André Deeke. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: MRI for the diagnosis and evaluation of the local extent of prostate cancer: systematic review with meta-analysis.

Palavras-chave em inglês:

Prostatic neoplasms

Magnetic resonance

Diagnosis

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Wagner Eduardo Matheus [Orientador]

Adriano Fregonesi

José Carlos Souza Trindade Filho

Data da defesa: 15-05-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ROGÉRIO CARDOSO DA SILVA

Orientador (a) PROF(A). DR(A). WAGNER EDUARDO MATHEUS

MEMBROS:

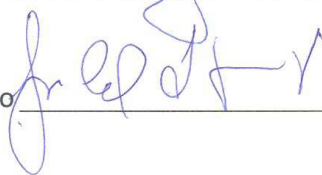
1. PROF(A). DR(A). WAGNER EDUARDO MATHEUS



2. PROF(A). DR(A). ADRIANO FREGONESI



3. PROF(A). DR(A). JOSÉ CARLOS SOUZA TRINDADE FILHO



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 15 de maio de 2013

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Paulo Roberto Kawano e Hamilto Akihisa Yamamoto, mestres que me orientaram durante a residência médica em Urologia. A ambos, minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), instituição pública e gratuita, pela excelência nas atividades de pesquisa científica em âmbito internacional.

Aos coordenadores e docentes do Programa de Pós Graduação em Ciências da Cirurgia da instituição por possibilitarem e viabilizarem a realização deste trabalho, mantendo um Programa de formação de mestre e doutores com a mais alta qualificação científica.

À Disciplina de Urologia da UNICAMP representada pelos seus docentes, médicos contratados, residentes, funcionários e alunos, não somente pela presteza e colaboração direta ou indireta na realização deste trabalho, mas também pelo crescimento e amadurecimento profissional que me proporcionaram.

Ao meu orientador e co-orientador Dr. Wagner Eduardo Matheus e Dr. André Deeke Sasse, respectivamente, meus leais e sinceros agradecimentos pela confiança e orientação durante esta árdua jornada. Obrigado pelos ensinamentos, pela paciência e principalmente pela amizade e respeito que resultou deste processo.

À patologista Luciana Schultz, especialista em oncologia urológica, pelo auxílio na seleção das melhores ilustrações histológicas, tornando o trabalho mais didático.

À radiologista Fabiana Morgado, pelo auxílio na seleção das imagens radiológicas mais ilustrativas.

À minha noiva e companheira Camila Alves Pereira que me incentivou e apoiou, sempre confiante e de forma incondicional.

Aos meus colegas de trabalho, Rodrigo de Held Falashi e Carlos Eduardo Maluf, pela amizade e colaboração.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

EPÍGRAFES

“O homem pode tanto quanto sabe”

Francis Bacon (1561-1626)

Político, filósofo e ensaísta inglês

É considerado o fundador da ciência moderna

“Um homem não é outra coisa senão o que faz de si
mesmo”

Jean-Paul Sartre (1905-1980)

Filósofo, escritor e crítico francês

Expoente do existencialismo

“A sabedoria não nos é dada. É preciso descobri-la por
nós mesmos, depois de uma viagem que ninguém nos
pode poupar ou fazer por nós”

Marcel Proust (1871-1922)

Romancista, ensaísta e crítico francês

Importante intelectual do século passado

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de próstata representa um problema de saúde pública por sua elevada incidência entre os homens com idade superior a 50 anos. Após a confirmação diagnóstica por biópsia guiada por ultrassonografia, uma série de exames de imagem tem sido usada para complementação diagnóstica e estadiamento local. Não obstante a ressonância magnética com bobina endorretal seja o método de imagem mais largamente utilizado para tal avaliação, ainda há dúvidas sobre sua aplicabilidade e necessidade na prática clínica rotineira. **OBJETIVOS:** Fazer uma revisão sistemática da literatura com metanálise para avaliar os resultados da ressonância magnética com bobina endorretal de 1,5T com imagens convencionais no diagnóstico e estadiamento local do câncer de próstata, em comparação com resultados histopatológicos dos espécimes da prostatectomia radical. **MATERIAS E MÉTODOS:** Pesquisadas fontes de dados informatizados PUBMED, MEDLINE, EMBASE e LILACS usando-se termos específicos e trabalhos publicados a partir de 2008. Os dados foram coletados por instrumento qualitativo específico. A metanálise foi feita pelos programas RevMan versão 6 (Cochrane) e Meta DiSc 1.4. A apresentação dos dados foi realizada por *florest plot*, teste de homogeneidade, curva sROC e *funnel plot*. **RESULTADOS:** Foram encontrados sete trabalhos que compararam resultados da ressonância magnética com anatomopatológico em pacientes com câncer de próstata. Para diagnóstico da neoplasia, a sensibilidade e a especificidade foram de 0,65 (IC de 95%: 0,61- 0,68) e 0,58 (IC de 95%: 0,51-0,64) respectivamente, com heterogeneidade significativa entre os estudos. Três estudos avaliaram extensão extra prostática, com sensibilidade de 0,49 (IC de 95%: 0,40 - 0,58) e a especificidade de 0,82 (IC de 95%: 0,77 -0,86). Três trabalhos avaliaram invasão de vesículas seminais, sendo a sensibilidade de 0,45 (IC de 95%: 0,31 - 0,60) e a especificidade de 0,96 (IC de 95%: 0,93 - 0,98). Foi detectada heterogeneidade significativa entre os resultados dos estudos primários em todas as análises. **CONCLUSÕES:** A ressonância magnética de 1,5 T com bobina endorectal demonstrou baixos valores de sensibilidade e especificidade para diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata. Os estudos analisados mostraram heterogeneidade significativa entre os trabalhos. O melhor resultado observado foi a especificidade da ressonância magnética na invasão de vesículas seminais. Mais estudos avaliando novas técnicas e parâmetros são necessários, antes de se recomendar a utilização da RM rotineiramente na prática clínica.

Palavras chaves: câncer de próstata, ressonância magnética, diagnóstico

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer is a public health problem because of its high incidence among men aged over 50 years. After confirmation of the diagnosis by guided biopsy by ultrasound, a series of imaging has been used for diagnostic and staging site. Despite the endorectal coil magnetic resonance imaging is the method most widely used for this assessment, there are still doubts about its applicability and necessity in routine clinical practice. **OBJECTIVES:** To provide a systematic literature review and meta-analysis to evaluate the results of magnetic resonance imaging with endorectal coil 1.5 T with conventional imaging in the diagnosis and local staging of prostate cancer, compared with histopathological results of radical prostatectomy specimens. **MATERIALS AND METHODS:** Data Sources Searched computerized PUBMED, MEDLINE, EMBASE and LILACS using specific terms and papers published since 2008. Data were collected by qualitative instrument specific. The meta-analysis was performed by RevMan software version 6 (Cochrane) and Meta DISC 1.4. The presentation of the data was performed by forest plot, homogeneity test, SROC curve and funnel plot. **RESULTS:** We found seven studies that compared results of magnetic resonance imaging with pathology in patients with prostate cancer. For diagnosis of malignancy, the sensitivity and specificity were 0.65 (95% CI: 0.61 to 0.68) and 0.58 (95% CI: 0.51-0.64) respectively, with heterogeneity significantly between studies. Three studies assessed extra prostatic extension, with a sensitivity of 0.49 (95% CI: 0.40 to 0.58) and specificity of 0.82 (95% CI: 0.77 -0.86). Three studies evaluated seminal vesicle invasion, and the sensitivity of 0.45 (95% CI: 0.31 - 0.60) and specificity of 0.96 (95% CI: 0.93 - 0.98). We have detected significant heterogeneity between the results of the primary studies in all analyzes. **CONCLUSIONS:** The 1.5 T MRI Endorectal coil demonstrated low sensitivity and specificity for diagnosis and staging of prostate cancer. The studies analyzed showed significant heterogeneity among the studies. The best result was observed specificity of magnetic resonance imaging in seminal vesicle invasion. More studies evaluating new techniques and parameters are needed before recommending routine use of MRI in clinical practice.

Key words: prostate cancer, MRI, diagnostic

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIP - Atrofia inflamatória proliferativa

AUA - *American Urology Association*

AUC - *Area under the curve sROC*

CaP – Câncer de próstata

CO - Cintilografia óssea

Cochran-Q - Teste Q de Cochrane

cm – Centímetros

diagnostic OR - Razão de chances de diagnóstico (*odds ratio*)

EEP - Extensão extra prostática

FEM - Modelo efetivo fixo

FN - Falsos negativos

FP - Falsos positivos

h - Heterogeneidade

I^2 - Índice de inconsistência

IC - Intervalo de confiança

IVS - Invasão de vesículas seminais

Meta DiSc 1.4 - programa estatístico próprio para metanálise

ng/ml – nanogramas por mililitros

NIP - Neoplasia intraepitelial prostática

p – Nível de significância estatística

PRR – Prostatectomia radical

PSA– Antígeno prostático específico (*Prostatic Specific Antigen*)

Q - Teste estatístico do Chi-quadrado

Q* - Índice Q (obtido a partir da curva sROC)

QUADAS – *Quality Assessment of diagnostic accuracy studies*

REM - Modelo efetivo randômico

RevMan versão 6 (Cochrane) – programa estatístico próprio para metanálise

RM – Ressonância magnética

RN – Revisão narrativa

RS – Revisão sistemática

SE (AUC) - Erro padrão da AUC

SE (Q*) - Erro padrão de Q*

SBOC - Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

SBR - Sociedade Brasileira de Radiologia

SBU - Sociedade Brasileira de Urologia

sROC – *summary Receiver Operating Characteristic*

T – Tesla

T^2 – Índice de heterogeneidade entre estudos (*Tau-squared*)

TC – Tomografia computadorizada

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

USTR – Ultrassonografia transretal

v - Variância

VN - Verdadeiros negativos

VP - Verdadeiros positivos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valor do PSA e risco de CaP em pacientes com toque prostático suspeito (adaptado de Carvalhal *et al.*, 1999; Catalona *et al.*, 1994)-----**25**

Tabela 2. Dados sumarizados dos 7 trabalhos utilizados na RS-----**50**

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Esquema mostrando a progressão de tecido prostático normal até se chegar em populações de células neoplásicas metastáticas (adaptado de Gonzalo e Isaacs, 2003)-----**21**
- Figura 2.** Esquema que ilustra a graduação de Gleason proposto por DF Gleason em 1974 (adaptado de Humphrey, 2004)-----**22**
- Figura 3.** Tecido prostático mostrando glândulas neoplásica Gleason 6 (3+3) (setas brancas) entremeadas por tecido prostático normal (setas pretas) (adaptado de Humphrey, 2004)-----**23**
- Figura 4.** Anatomopatológico mostrando extensão tumoral extra prostática para tecido adiposo (seta preta) e para tecido neural (seta branca) (adaptado de Magi-Galluzzi *et al.*, 2011)-----**26**
- Figura 5.** Corte histológico mostrando tecido prostático neoplásico (seta vermelha) estendendo-se para vesícula seminal (seta branca) (adaptado de Berney *et al.*, 2011)-----**27**
- Figura 6.** Imagem de RM endorretal ponderada em T2 no plano axial demonstrando CaP nodular (seta vermelha) (adaptado de Baroni *et al.*, 2009)-----**31**
- Figura 7.** Área hipoatenuante em T2 demonstrando EEP sob a forma de irregularidade da cápsula prostática e obliteração do ângulo retoprostático (seta vermelha) (adaptado de Baroni *et al.*, 2009)-----**31**
- Figura 8.** Imagem ponderada em T2 com IVS esquerda (seta branca) em contraste com vesícula seminal direita normal (seta preta) (adaptado de Baroni *et al.*, 2009)-----**32**

Figura 9. Imagem superior com *voxel* de área suspeita (seta vermelha) mostrando colina baixa e citrato alto, ocorrência fisiologicamente normal. Imagem inferior com *voxel* de área suspeita (seta branca) mostrando inversão dos picos de colina e citrato, sugestivo de tumor (adaptado de Baroni *et al.*, 2009)-----33

Figura 10. Imagem de RM no plano axial, após a injeção do contraste paramagnético. Gráfico perfusional mostra pico de realce precoce (*wash-in*) seguido de clareamento rápido (*wash-out*) na área suspeita para CaP (linha roxa); e realce progressivo e persistente na zona periférica normal à esquerda (linha verde) (adaptado de Baroni *et al.*, 2009)-----34

Figura 11. Imagem da esquerda mostrando região hipointensa e mal definida em T2 (seta vermelha) sugestiva de tumor. Imagem central mostrando área clara (seta verde) ao estudo de difusão. Imagem da direita mostra mapeamento prostático com baixo coeficiente de difusão gerado em região focal (seta branca). Ambas as imagens, central e da direita, reforçam o diagnóstico sugerido em T2 (adaptado de Kayhan *et al.*, 2010)-----35

Figura 12. Organograma mostrando o número de trabalhos selecionados, examinados e efetivamente incluídos na RS-----49

Figura 13. Sumarização da qualidade metodológica dos trabalhos utilizados na RS-----51

Figura 14. Gráfico de qualidade metodológica dos trabalhos utilizados na RS de acordo com cada autor-----51

Figura 15. *Florest plot* de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do CaP-----52

Figura 16. Curva sROC mostrando a representação da sensibilidade *versus* 1-especificidade para o diagnóstico do CaP-----53

Figura 17. *Funnel plot* dos estudos para o diagnóstico do CaP-----54

Figura 18. <i>Florest plot</i> de sensibilidade e especificidade para EEP-----	54
Figura 19. Curva sROC mostrando a representação da sensibilidade <i>versus</i> 1-especificidade para EEP-----	55
Figura 20. <i>Funnel plot</i> dos estudos para EEP-----	56
Figura 21. <i>Florest plot</i> de sensibilidade e especificidade para IVS-----	57
Figura 22. Curva sROC mostrando a representação da sensibilidade <i>versus</i> 1-especificidade para IVS-----	58
Figura 23. <i>Funnel plot</i> dos estudos para IVS-----	59

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. Neoplasia de próstata.....	19
1.1.1. Epidemiologia.....	19
1.1.2. Etiologia.....	20
1.1.3. Progressão.....	20
1.1.4. Histopatologia.....	22
1.1.5. Diagnóstico.....	23
1.1.6. Prognóstico.....	25
1.1.7. Comportamento biológico locorregional.....	26
1.1.8. Exames de imagem.....	27
1.2. Ressonância magnética.....	29
1.2.1. Histórico.....	29
1.2.2. Ressonância magnética em diagnósticos.....	29
1.2.3. Ressonância magnética no câncer de próstata.....	30
1.3. Revisão sistemática e metáanálise.....	35
1.3.1. Histórico.....	35
1.3.2. Revisão sistemática.....	36
1.3.3. Procedimento.....	38
1.3.4. Metáanálise.....	39
2. OBJETIVOS.....	41
2.1. Objetivos gerais.....	41
2.1. Objetivos específicos.....	41
3. MATERIAS E MÉTODOS.....	42
3.1. Tipo de estudo.....	42
3.2. Local.....	42
3.3. Critérios de inclusão dos artigos.....	42
3.4. Estratégia da pesquisa na Literatura.....	43
3.5. Avaliação crítica dos estudos.....	43
3.6. Desfechos clínicos medidos.....	44

3.7. Extração dos dados.....	44
3.8. Metanálise e apresentação dos resultados.....	45
3.9. Interpretação dos resultados.....	48
3.10. Divulgação.....	48
4. RESULTADOS.....	49
4.1. Aspectos gerais.....	49
4.2. Análise do diagnóstico de CaP.....	52
4.3. Análise da EEP.....	54
4.4. Análise da IVS.....	56
5. DISCUSSÃO.....	60
6. CONCLUSÕES.....	71
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

1. INTRODUÇÃO

1.1. Neoplasia de próstata

1.1.1. Epidemiologia

O câncer de próstata (CaP) avaliado sob inúmeros aspectos, representa um problema significativo de saúde pública. É o tumor maligno mais frequente nos homens com idade superior a 50 anos excetuando-se os tumores cutâneos e a incidência tende a crescer nas próximas décadas com o aumento da expectativa de vida (Hsing e Chokkalingam, 2006).

Constitui-se na sexta ocorrência mais frequente de casos novos de neoplasia maligna no mundo, o terceiro câncer mais comum em homens e a neoplasia mais frequente em homens europeus, americanos e de algumas partes da África (Gronberg, 2003).

Representa 9,7% das neoplasias malignas entre homens, sendo 15,3%, em países desenvolvidos e 4,3%, em países em desenvolvimento (Parkim *et al.*, 2001). No Brasil, o Rio Grande do Sul é o estado da federação com a maior taxa de incidência estimada de CaP (81,92 casos/100.000 homens), sendo precedido somente pelos casos de câncer de pele não melanoma. À medida que a expectativa de vida aumenta, passa a tornar-se mais importante no quadro da mortalidade entre os homens (Rhoden e Averbek, 2010).

Estudos de autópsia em homens que faleceram sem aparente doença prostática mostraram que aos 50 anos cerca de 10% têm CaP e que aos 70 anos esse valor atinge 40%. Destaca-se ainda que, se o indivíduo viver até 70-80 anos existe 15% de chance de apresentar doença clinicamente detectada e 3% de risco de óbito pela neoplasia (Hsing e Chokkalingam, 2006).

Estudos epidemiológicos atuais projetam um crescimento das taxas de incidência de CaP em todas as partes do mundo. Tal fato pode estar relacionado aos programas de rastreamento, ao amplo emprego do antígeno prostático específico (PSA) e ao aumento da longevidade, especialmente relacionada à redução da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares e, talvez, a influência de fatores ambientais, dietéticos ou outros ainda não identificados (Gronberg, 2003; Brand *et al.*, 2006; Borre *et al.*, 2011).

1.1.2. Etiologia

A teoria mais aceita atualmente é que o CaP seja resultante de uma interação multifatorial somando-se fatores genéticos, hormonais, ambientais e nutricionais. A participação individual de cada um destes elementos é objeto de controvérsia, assim como as medidas preventivas.

A associação do CaP com a testosterona baseia-se no seguinte tripé: primeiro, ausência dessa neoplasia em homens castrados desde a infância; segundo, possibilidade de induzir a formação dessa neoplasia em roedores quando administra-se testosterona e; terceiro, involução do tumor em pacientes submetidos à terapêutica antiandrogênica. Atualmente aceita-se que a testosterona não induza CaP em homens com se pensava até algum tempo, mas que estimule seu crescimento (Sharifi *et al.*, 2010).

Recentes estudos têm dado destaque para prevenção do CaP com agentes hormonais como os inibidores da 5 alfa redutase (finasterida). Os resultados mostraram, por outro lado, aumento da incidência de tumores de alto grau no grupo da finasterida comparados aos do placebo, o que coloca dúvidas sobre sua aplicabilidade clínica. Destaca-se ainda, que essas drogas têm efeitos colaterais relacionados à atividade sexual e custos consideráveis (Hamilton e Freedland, 2011; Theoret *et al.*, 2011).

Os fatores genéticos são relevantes na gênese deste tumor, havendo maior risco de ocorrência em pacientes cujos familiares tenham sido portadores de CaP. Alguns genes já foram identificados e relacionados com o CaP familiar, como o HPC1, HPCX, CAPB e HPC2. Outros genes que interferem com a proliferação celular e apoptose, como p53 e o bcl-2, são importantes no CaP não-familiar (Febbo, 2009).

1.1.3. Progressão

Embora não estejam completamente elucidados os eventos relacionados ao desenvolvimento do CaP, aceita-se modernamente que ele se desenvolve a partir de alterações genéticas associadas a um microambiente inflamatório. Tal microambiente caracteriza-se por atrofia inflamatória proliferativa (AIP), em que se encontra aumento da proliferação das células epiteliais com a presença de grandes infiltrados inflamatórios. As

células epiteliais proliferativas da AIP começam a perder a estrutura colunar característica e se transformam em células cubóides. Os ácinos perdem as suas invaginações características (De Marzo *et al.*, 2007).

Evidências sugerem que lesões da AIP podem ser precursoras da neoplasia intraepitelial da próstata (NIP). A NIP é caracterizada por ter células de formas variadas e aumento no tamanho do núcleo das células dos ductos e ácinos. O CaP localizado, caracterizado sobretudo pela perda da camada de células basais e da arquitetura normal da glândula, pode ser oriundo da progressão da NIP. Na doença metastática, o CaP caracteriza-se pela ausência de membrana basal, grande invasão do estroma e formação glandular ausente. Tais alterações histopatológicas são acompanhadas por mudanças na expressão de vários genes e por perdas genéticas, as quais contribuem para a progressão do tumor (Gonzalo e Isaacs, 2003; De Marzo *et al.*, 2007; Billis, 2010) (Figura 1).

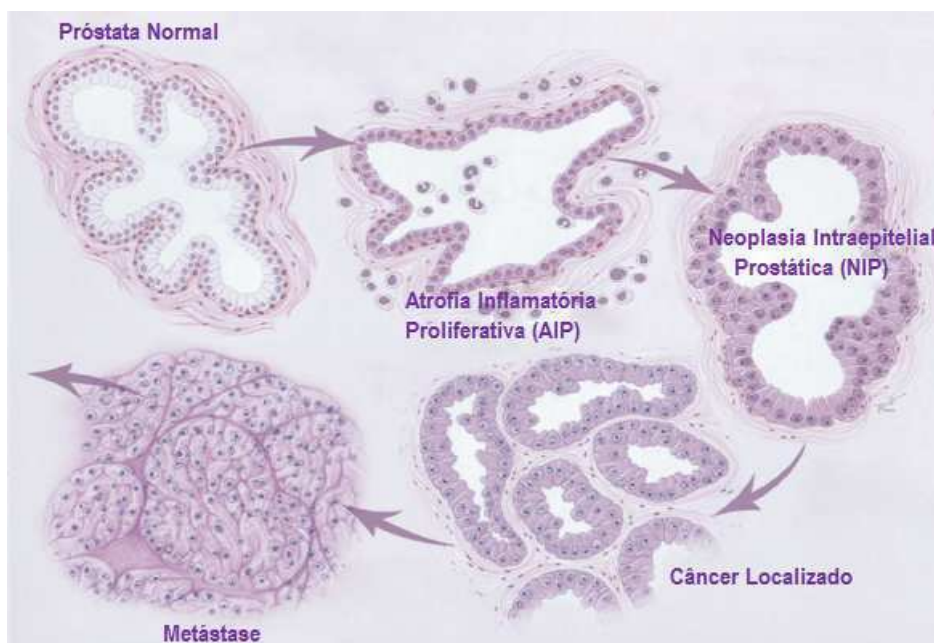


Figura 1. Esquema mostrando a progressão de tecido prostático normal até se chegar em populações de células neoplásicas metastáticas (adaptado de Gonzalo e Isaacs, 2003)

1.1.4. Histopatologia

Histologicamente o CaP é originário dos ácinos prostáticos e localiza-se em 70 a 90% das vezes na zona periférica da glândula, o que permite que muitas vezes as lesões sejam diagnosticadas por meio do toque retal. Em 10 a 30% das vezes, o CaP pode se originar na zona de transição. São tumores heterogêneos com áreas de maior ou menor indiferenciação celular, o que dificulta a graduação histológica (Humphrey, 2004).

O sistema de graduação mais empregado é o de Gleason, que valoriza o padrão glandular e a relação entre a glândula e o estroma prostático. Classifica-se em cinco graus histológicos, sendo o grau 1 a lesão mais diferenciada e o 5, a mais indiferenciada (Figura 2). Como o padrão histológico do CaP é bem heterogêneo, o diagnóstico final é dado pelo escore de Gleason, que é a soma dos graus das duas subpopulações predominantes de células no tecido (Figura 3). Esse escore está relacionado com o prognóstico, sendo que quanto menor, melhor o prognóstico do paciente (Humphrey, 2004; Routh e Leibovich, 2005).

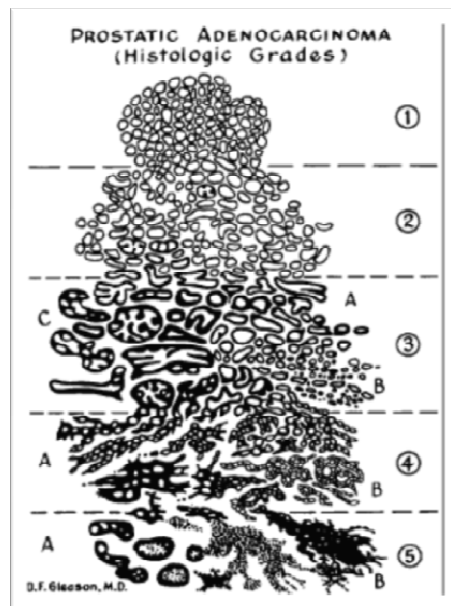


Figura 2. Esquema que ilustra a graduação de Gleason proposto por DF Gleason em 1974 (adaptado de Humphrey, 2004)

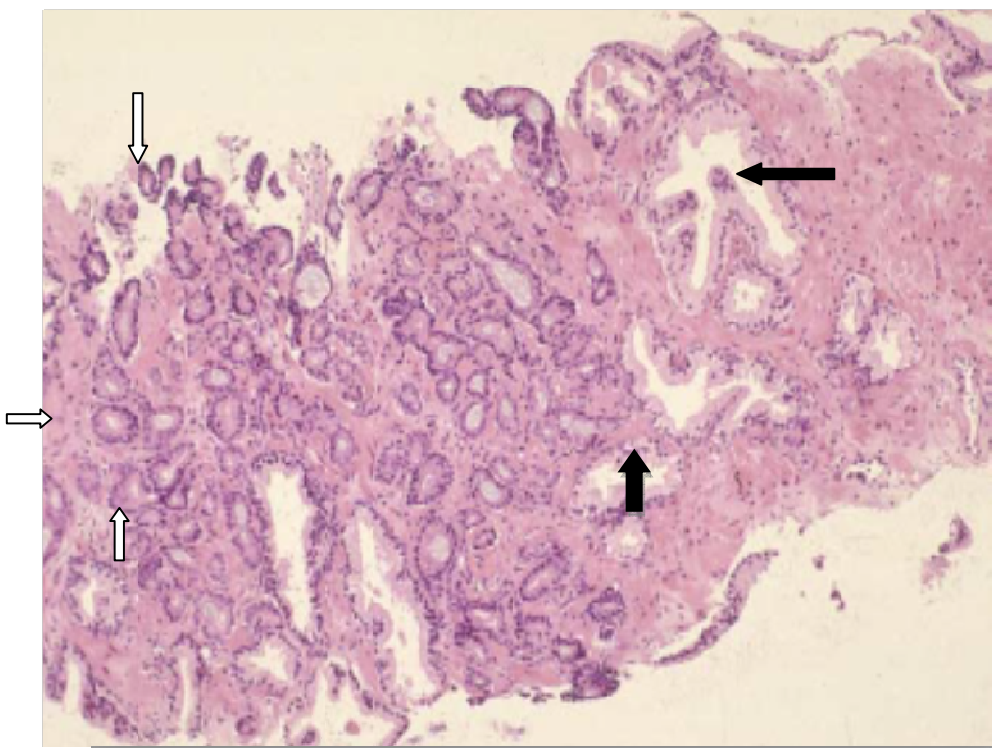


Figura 3. Tecido prostático mostrando glândulas neoplásica Gleason 6 (3+3) (setas brancas) entremeadas por tecido prostático normal (setas pretas) (adaptado de Humphrey, 2004)

1.1.5. Diagnóstico

Atualmente os métodos diagnósticos de triagem podem detectar o CaP precocemente. De acordo com a Sociedade Americana de Cancerologia, para a detecção precoce do câncer em indivíduos sem sintomas preconiza-se o toque retal e o PSA sérico anuais a partir de 50 anos de idade (Tierney *et al.*, 1996). Catalona *et al* preconiza rastreamento aos 50 anos na população geral, aos 45 anos na população de alto risco e aos 40 anos naqueles com forte associação de antecedentes familiares portadores de tumores instalados precocemente (Catalona *et al.*, 2002).

Há mais de 30 anos a combinação de toque retal e dosagem sérica do PSA vêm sendo utilizada no rastreamento do CaP, e a biópsia prostática por meio de ultra-sonografia transretal (USTR) estabeleceu-se como método necessário e suficiente para confirmação histológica (Thompson *et al.*, 2004; Trottier *et al.*, 2010).

Estudos sugerem que a triagem de homens em idade acima de 50 anos através do toque retal e do PSA diminuiu a incidência de doença tardia com influência nas taxas de mortalidade, na medida em que o CaP pode ser curável, desde que diagnosticado precocemente (Smart, 1997; Merrill e Stephenson, 2000; Trottier *et al.*, 2010).

Não obstante seja um tópico amplamente discutido, não há prova definitiva de que os programas de rastreamento populacional tenham impacto na mortalidade pelo câncer de próstata. Esses aspectos residem especialmente no fato de a incidência do câncer de próstata detectado em programas de rastreamento ao longo da vida exceder em muito a probabilidade de morte por CaP, o que pode sugerir um excesso de diagnósticos de tumores clinicamente não importantes. Uma desvantagem do rastreamento é a baixa especificidade que resulta em alto número de biópsias negativas, com o consequente aumento de custos e, eventualmente, da morbidade relacionada ao procedimento (Rietbergen *et al.*, 1997)

À suspeita de CaP, realizada-se a biópsia da próstata guiada por USTR, a qual representa o padrão-ouro para o diagnóstico da doença. As informações anatomopatológicas presentes na biópsia, como o número de fragmentos positivos, o percentual de envolvimento de cada fragmento ou do número total de amostras, a lateralidade das biópsias positivas, a graduação de Gleason dos fragmentos, entre outros aspectos, são fundamentais para o prognóstico e a definição terapêutica (Kotb e Elabbady, 2011).

Todavia, apesar do exame palpatório da próstata constituir-se em uma importante ferramenta para suspeita diagnóstica, este se limita por apresentar resultado negativo para nódulos não palpáveis ou ausência de outras alterações (Carter *et al.*, 1997).

As limitações a respeito do valor limite superior para o rastreamento do CaP com o PSA e sua pouca especificidade contribuem para dois desafios clínicos atuais: somente 25% dos pacientes com PSA maior que 4,0 ng/ml apresenta CaP na biópsia, e cerca de um terço de todas as neoplasias é detectada em homens com PSA normal (Thompson *et al.*, 2003). O risco de um toque prostático alterado representar um CaP efetivamente à biópsia é altamente variável e dependente do valor do PSA (Tabela 1).

Com o propósito de melhorar a sensibilidade e especificidade do PSA como marcador diagnóstico, novas abordagens têm sido empregadas, como o uso da densidade,

velocidade de aumento do PSA, correlação entre idade e PSA, e uso da relação PSA livre/PSA total (Catalona *et al.*, 2002).

Tabela 1. Valor do PSA e risco de CaP em pacientes com toque prostático suspeito (adaptado de Carvalho *et al.*, 1999; Catalona *et al.*, 1994)

PSA (ng/ml)	VPP para CaP
0-1	2,8-5%
1-2,5	10,5-14%
2,5-4	22-30%
4-10	41%
>10	69%

VPP: valor preditivo positivo

1.1.6. Prognóstico

Embora a história natural do CaP não seja completamente conhecida, vários fatores prognósticos, de modo isolado ou em conjunto, influenciam a evolução do tumor. Dentre eles destacam-se a extensão da doença, o grau histológico, o valor do PSA e o volume tumoral. Verificou-se que o tempo de duplicação tumoral é lento, variando entre 2 e 5 anos. As metástases do CaP são preferencialmente ósseas e linfonodais, e mais tardiamente para outros órgãos, como fígado, pulmão e cérebro. Após 10 anos do diagnóstico, metástases à distância ocorrem em 19% dos tumores bem diferenciados, 42% dos moderadamente diferenciados e em 74% dos pobremente diferenciados. Nos pobremente diferenciados a mortalidade é de 66% em 10 anos (Dodds *et al.*, 1981; Chodak, 1994).

Entretanto, um curso menos comum na evolução pode ocorrer, sendo potencialmente letal nos pacientes jovens ou com tumores indiferenciados. Apresenta menor agressividade biológica nos idosos ou em tumores bem diferenciados. Portadores de tumores de grande volume, avançados e/ou com alto grau de anaplasia têm evolução significativamente mais rápida do que os demais (Humphrey, 2004; Routh e Leibovich, 2005; Miller *et al.*, 2007).

1.1.7. Comportamento biológico locorregional

A extensão local do CaP pode acometer estruturas anatômicas peri-prostática como a uretra, as vesículas seminais e a bexiga (sobretudo trígono e colo vesical). A fásia de Denovellier funciona como uma barreira física, tornando incomum o acometimento retal. CaP originários da zona de transição tendem a se disseminar pela face anterior, enquanto os CaP oriundos da zona periférica são favorecidos para disseminação póstero-lateral (Eble *et al.*, 2004).

Dentro do conceito de extensão locorregional do CaP tem especial importância a extensão extra prostática (EEP) e invasão de vesículas seminais (IVS).

Os critérios para EEP atualmente aceitos são: invasão do tecido adiposo peri-prostático, invasão do feixe neurovascular e invasão de músculo esquelético na região anterior. Dentre esses critérios, a invasão do tecido adiposo é considerada a mais clara evidência de EEP (Figura 4). Existe uma correlação entre EEP e volume tumoral, IVS e PSA pré-operatório. Em espécimes de prostetectomia radical (PRR) para tumores clinicamente T2, observa-se EEP em até metade dos casos. Pacientes com EEP têm maior índice de recorrência bioquímica e estão associados a prognósticos mais reservados (Eble *et al.*, 2004; Magi-Galluzzi *et al.*, 2011).

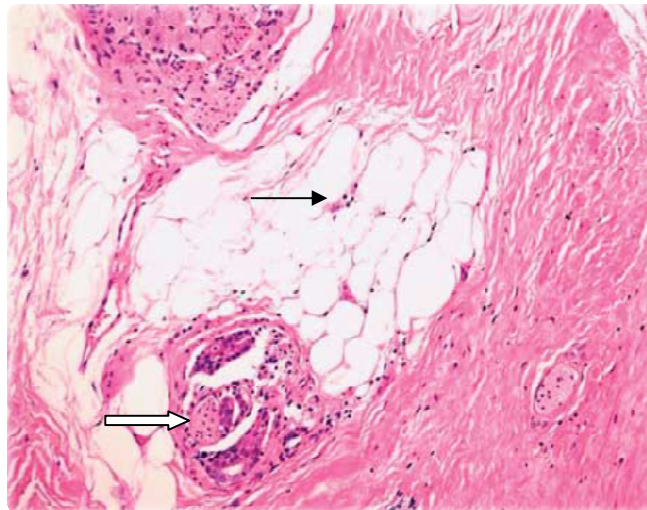


Figura 4. Anatomopatológico mostrando extensão tumoral extra prostática para tecido adiposo (seta preta) e para tecido neural (seta branca) (adaptado de Magi-Galluzzi *et al.*, 2011)

Admite-se que a IVS ocorra por três vias: disseminação tumoral pelos ductos ejaculatórios, EEP com infiltração da parede das vesículas seminais e implantes metastáticos sem haver relação de continuidade coma CaP primário (Figura 5). Com o diagnóstico cada vez mais precoce do CaP, a frequência da IVS vem diminuindo ao longo dos anos, hoje não superando 10-15% dos espécimes de PRR. A IVS está associada a maiores taxas de recidiva bioquímica, metástases á distância e mortalidade câncer específico (Eble *et al.*, 2004; Berney *et al.*, 2011).

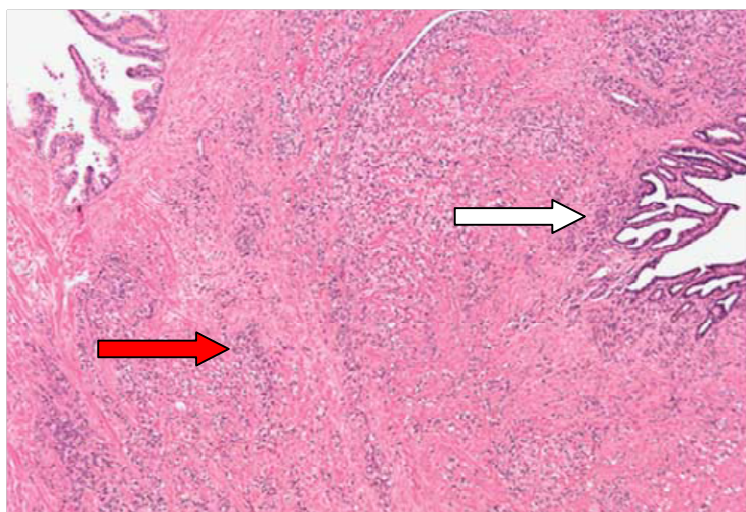


Figura 5. Corte histológico mostrando tecido prostático neoplásico (seta vermelha) estendendo-se para vesícula seminal (seta branca) (adaptado de Berney *et al.*, 2011)

1.1.8. Exames de imagem

A USTR, amplamente utilizada em virtude do seu custo relativamente baixo, oferece a melhor oportunidade para guiar a biópsia da glândula. Porém, limita-se pela dificuldade no diagnóstico precoce da EEP e IVS, comprometendo o estadiamento locorregional. Para EEP a sensibilidade da USTR tem variado entre 23-90% e a especificidade entre 45-70%, enquanto para IVS os valores da sensibilidade e da especificidade encontram-se entre 22-70% e 80-95%, respectivamente. Soma-se a isso a alta dependência do operador, limitando

desta forma a reprodutibilidade da técnica (Halpern *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2007; Akin e Hricak, 2007).

A ressonância magnética (RM) com bobina endorretal ganha espaço como exame de melhor definição para estadiar localmente o CaP, porém é limitada por seu alto custo, baixa disponibilidade e quem são realmente os pacientes que se beneficiam com sua indicação (Choi *et al.*, 2007; Turkbey *et al.*, 2011).

A tomografia computadorizada (TC) tem baixa eficácia no estadiamento local do CaP, moderada no estadiamento linfonodal e tem alta acurácia para detecção de metástases à distância. Ressalta-se, entretanto, que uma minoria dos casos diagnosticados atualmente apresenta metástase à distância (Katz e Rosen, 2006; O'Donoghue *et al.*, 2010).

A cintilografia óssea (CO) é o método de escolha para identificação de metástases ósseas, mas sua realização rotineira é questionável. Através de consenso, definiu-se que deve ser realizada em pacientes com alto risco de apresentar doença metastática (dor óssea, PSA maior que 10 ng/dl, histologia desfavorável e tumores localmente avançados). Em casos de resultados duvidosos ou em pacientes sintomáticos com mapeamento cintilográfico negativo, recomenda-se estudo por TC ou RM da área suspeita. Se a dúvida persistir, indica-se a biópsia óssea (Ross e Harisinghani, 2006; Messiou *et al.*, 2009).

Como se observa, uma vasta gama de métodos clínicos, laboratoriais e de imagens pode ser utilizada para estadiar a doença, passando pelos nomogramas clínicos (sendo os de Partin e Kattan os mais conhecidos), e culminando, por vezes, com uma excessiva solicitação de métodos de imagem anatômicos e funcionais. Esta falta de consenso na investigação diagnóstica, no estadiamento e no tratamento, leva a uma requisição exagerada e muitas vezes equivocada de exames de imagem, encarecendo a avaliação global do paciente. Não é infrequente a solicitação de CO na pesquisa de metástases a distância de pacientes com tumores prostáticos confirmados por biópsia, embora seja sabido que este exame será positivo em menos de 5% dos pacientes com PSA menor que 20 ng/ml. De maneira análoga, uma TC de abdome total solicitada neste mesmo subgrupo de pacientes somente identificará linfonodomegalias em menos de 1% dos casos. Ou seja, gasta-se tempo, dinheiro e radiação ionizante, sem benefício real à grande maioria dos pacientes (Lorente *et al.*, 1996; Abuzallouf *et al.*, 2004).

Dentre as técnicas radiológicas, a RM é a ferramenta diagnóstica que tem se mostrado mais útil para avaliação do tumor localizado, principalmente quando se a utiliza com a bobina endorretal. No entanto, há dúvidas ainda sobre sua aplicabilidade e necessidade na prática clínica rotineira (Choi *et al.*, 2007; Turkbey *et al.*, 2011).

Dentro desta realidade apresentada, este trabalho procura fazer uma revisão sistemática com metanálise dos trabalhos recentes sobre a utilidade e importância da RM com bobina endorretal de 1,5T no diagnóstico e estadiamento do CaP.

1.2. Ressonância Magnética

1.2.1. Histórico

Em 1946 Felix Bloch e Edward Purcell, trabalhando separadamente, descobriram o fenômeno da ressonância magnética nuclear, garantindo a eles o Prêmio Nobel em 1952. As aplicações médicas da RM foram desenvolvidas em 1971, quando Raymond Damadian demonstrou que os tempos de relaxamento de tecidos normais e patológicos eram diferentes. Este mesmo autor, em 1977, produziu as primeiras imagens de RM do corpo humano, iniciando a disseminação desse meio diagnóstico na medicina (Hendee, 1989).

1.2.2. Ressonância Magnética em diagnósticos

A RM como modalidade diagnóstica tem se tornado uma ferramenta essencial na prática médica e atualmente está amplamente disseminada nos serviços hospitalares. Tal fato deve ser um método que não envolve radiação ionizante nem contraste iodado, e por apresentar maior resolução de contraste entre os tecidos normais e patológicos, principalmente nos sistemas nervoso e musculoesquelético (Sohaib *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2007).

Recentes avanços têm contribuído para a expansão das aplicações e maior eficácia diagnóstica da RM: novos recursos tecnológicos, como por exemplo, aparelhos com maior

campo magnético (3T) e novas bobinas de recepção de sinal (Sohaib *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2007).

A TC e a RM são indicadas como complemento à avaliação clínica ou cirúrgica, para confirmação, exclusão ou ampliação das suspeitas diagnósticas. Além disso, a TC e a RM podem ser aplicadas no planejamento do tratamento radioterápico (Badcock, 1983; Sohaib *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2007).

Um grupo de pacientes específicos que se beneficiam especialmente da indicação de TC e RM são os oncológicos. Esses métodos podem ser empregados com a finalidade diagnóstica na suspeita de câncer, tanto pelo quadro clínico e alterações laboratoriais do paciente, como por achados em outros exames complementares. Além disso, são extremamente úteis no estadiamento clínico, em busca de metástases regionais ou sistêmicas. São igualmente importantes na avaliação da resposta terapêutica às mais diversas formas de tratamento (Badcock, 1983; Sohaib *et al.*, 2005).

A RM mostra-se superior à TC e ao *doppler* nos casos duvidosos para a diferenciação dos casos benignos de malignos. O *doppler* apresenta resultados heterogêneos e mostra uma grande sobreposição nos valores dos índices avaliados em massas malignas e benignas. A TC, além da desvantagem da irradiação, apresenta pequena discriminação entre os tecidos moles, com exceção do tecido adiposo e de calcificações, tornando-a limitada nos casos duvidosos (Appel *et al.*, 2009; Lima *et al.*, 2010).

1.2.3. Ressonância Magnética no câncer de próstata

O advento da RM com bobina endorretal, no início da década de 1990, pareceu representar uma luz no fim do túnel no diagnóstico por imagem na história do CaP. Boa resolução espacial, excepcional resolução de contraste e ausência de radiação foram os principais predados para o entusiasmo com o exame (Figura 6). Entretanto, os resultados iniciais do método no estadiamento local foram desanimadores, com sensibilidades e acurácias de cerca de 50% em alguns trabalhos (Baroni *et al.*, 2009).



Figura 6. Imagem de RM endorretal ponderada em T2 no plano axial demonstrando CaP nodular (seta vermelha) (adaptado de Baroni *et al.*, 2009)

Na tentativa de melhorar esses valores, houve padronização dos requisitos mínimos para a realização do exame (aparelhos de 1,5 T, sequências ponderadas em T2 com alta resolução espacial, utilização de medicação antiperistáltica e intervalo mínimo de três semanas entre a biópsia e o exame de RM), e a definição de critérios mais específicos de EEP e IVS; tornando possível a obtenção de resultados satisfatórios e reproduzíveis no estadiamento local neoplásico (Figuras 7 e 8). Em pouco tempo, os resultados melhoraram sobremaneira, atingindo especificidades superiores a 85% para EEP e IVS (Cornud *et al.*, 1996; Yuen *et al.*, 2004).

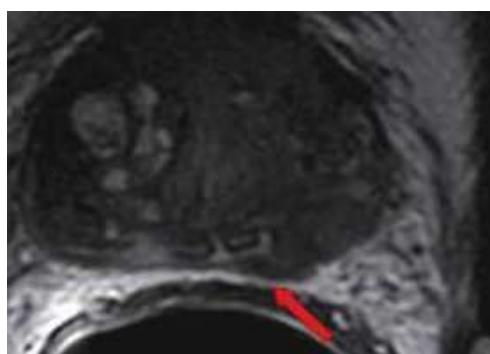


Figura 7. Área hipoatenuante em T2 demonstrando EEP sob a forma de irregularidade da cápsula prostática e obliteração do ângulo retoprostático (seta vermelha) (adaptado de Baroni *et al.*, 2009)

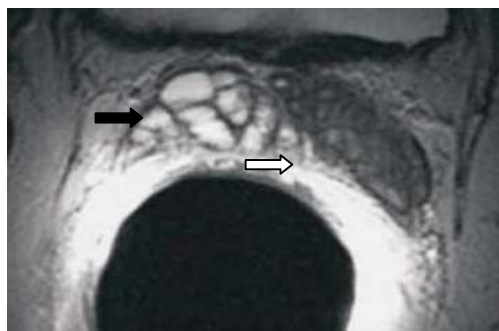


Figura 8. Imagem ponderada em T2 com IVS esquerda (seta branca) em contraste com vesícula seminal direita normal (seta preta) (adaptado de Baroni *et al.*, 2009)

Entretanto, persistia a dificuldade da detecção tumoral na zona periférica da próstata ser baseada na identificação de áreas de baixo sinal em T2, as quais são inespecíficas, podendo representar várias outras lesões benignas (como hemorragia, prostatite, sequela de trauma, fibrose, etc.). Para acrescentar especificidade na detecção tumoral e com isto melhorar a acurácia do método no estadiamento local, foi introduzida a análise multiparamétrica: espectroscopia, perfusão e difusão (Baroni *et al.*, 2009).

A espectroscopia tem como princípio a identificação de áreas suspeitas para tumor pela análise da concentração relativa de metabólitos endógenos presentes nos tecidos prostáticos sadio e neoplásico. Os metabólitos analisados são: colina, creatina, citrato e, mais recentemente, poliamina. A análise é realizada por meio de gráficos de amplitude $\times$ frequência, sendo as frequências específicas para cada metabólito. As áreas sob os picos correlacionam-se com a concentração de cada metabólito no tecido prostático (Figura 9). A importância da espectroscopia está no fato de aumentar a especificidade da RM, melhorar o estadiamento local (número de *voxels* tumorais $\times$ risco de EEP), predizer a agressividade tumoral e predizer o volume tumoral (Claus *et al.*, 2004; Baroni *et al.*, 2009).

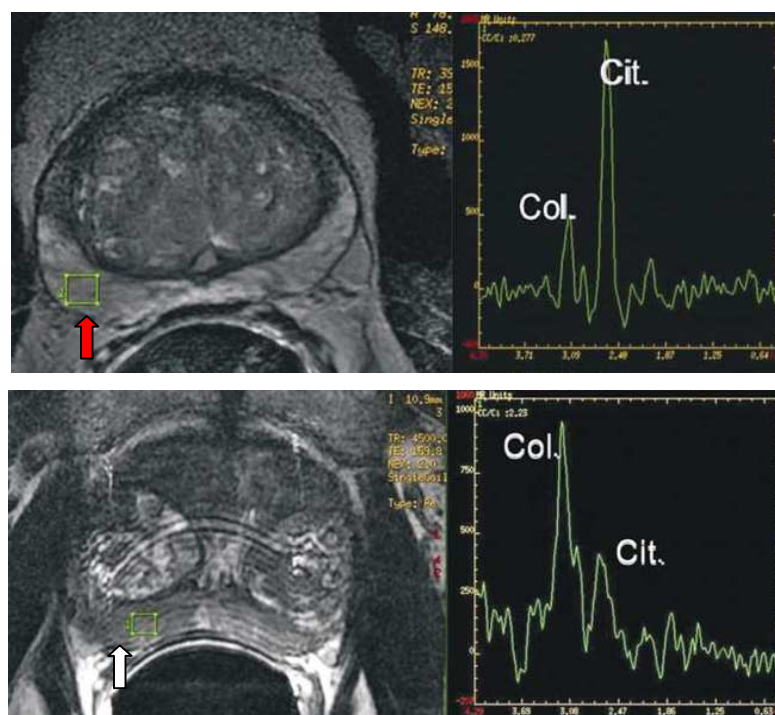


Figura 9. Imagem superior com *voxel* de área suspeita (seta vermelha) mostrando colina baixa e citrato alto, ocorrência fisiologicamente normal. Imagem inferior com *voxel* de área suspeita (seta branca) mostrando inversão dos picos de colina e citrato, sugestivo de tumor (adaptado de Baroni *et al.*, 2009)

A perfusão (ou estudo dinâmico pós-gadolínio), procura detectar áreas suspeitas para neoplasia com base nas diferenças hemodinâmicas existentes entre o tumor e o tecido prostático benigno adjacente. É realizada utilizando-se sequências 3D ponderadas em T1, antes e após a injeção intravenosa de gadolínio. O pico de realce é a concentração na qual a curva exponencial está mais alta. O clareamento é definido como a curva exponencial tardia decrescente (Figura 10). Tumores, notadamente na zona periférica, demonstram realce mais rápido, intenso e fugaz que os tecidos normais, principalmente por apresentarem vasos neoformados com maior permeabilidade. A combinação de pico de realce precoce (*wash-in*) e a presença de clareamento (*wash-out*) são fortemente sugestivas de CaP (d'Arcy *et al.*, 2006).

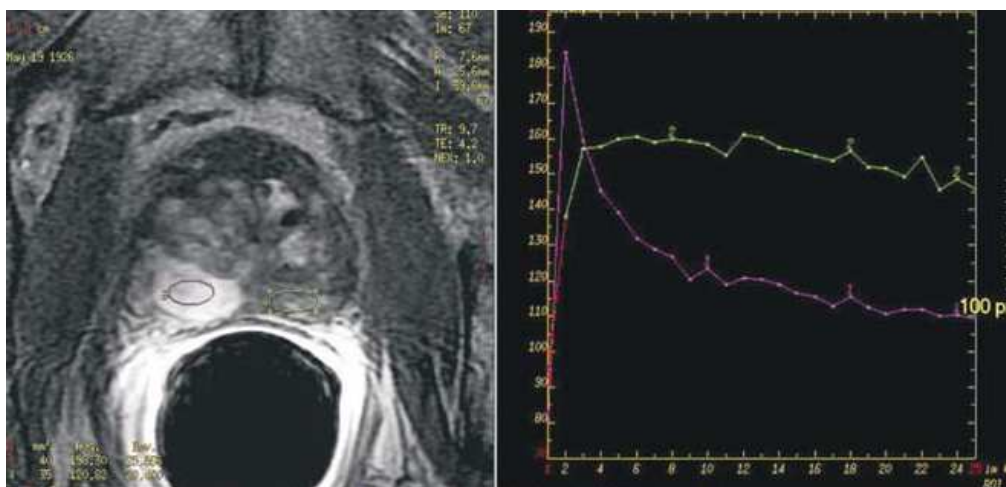


Figura 10. Imagem de RM no plano axial, após a injeção do contraste paramagnético. Gráfico perfusional mostra pico de realce precoce (*wash-in*) seguido de clareamento rápido (*wash-out*) na área suspeita para CaP (linha roxa); e realce progressivo e persistente na zona periférica normal à esquerda (linha verde) (adaptado de Baroni *et al.*, 2009)

A difusão para diagnóstico do CaP baseia-se no fato de que as neoplasias costumam apresentar-se com restrição à difusão das moléculas de água. Sequências de RM ponderadas em difusão podem ser utilizadas para aumentar a sensibilidade e a especificidade da RM na avaliação de tumores prostáticos. As sequências devem ser realizadas com altos *b values* (500 a 1.000) e sempre com análise das imagens do mapa de coeficiente de difusão aparente para detecção tumor (Figura 11). Recentemente, houve um recrudescimento na utilização das sequências de difusão para identificar focos de tecido neoplásico (Baroni *et al.*, 2009; Kayhan *et al.*, 2010).

Estas três técnicas complementares à RM com imagens convencionais, utilizadas separadamente ou combinadas, tiveram grande destaque na literatura médica nos últimos dez anos e contribuíram para estabelecer a RM endorretal como melhor método no estadiamento locorregional do CaP (Cornud *et al.*, 1996; Yuen *et al.*, 2004; Baroni *et al.*, 2009).

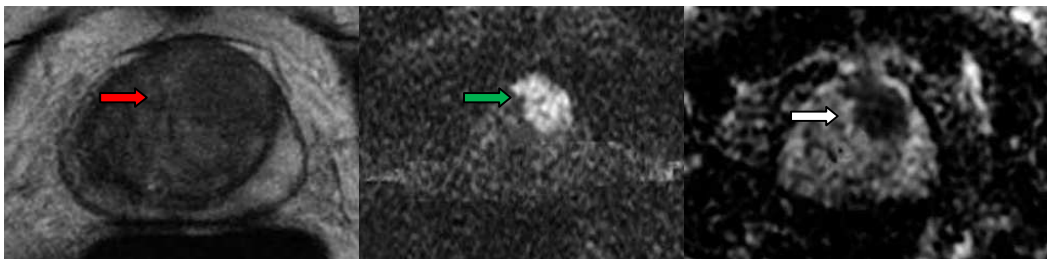


Figura 11. Imagem da esquerda mostrando região hipointensa e mal definida em T2 (seta vermelha) sugestiva de tumor. Imagem central mostrando área clara (seta verde) ao estudo de difusão. Imagem da direita mostra mapeamento prostático com baixo coeficiente de difusão gerado em região focal (seta branca). Ambas as imagens, central e da direita, reforçam o diagnóstico sugerido em T2 (adaptado de Kayhan *et al.*, 2010)

1.3. Revisão sistemática e metanálise

1.3.1. Histórico

O avanço obtido na medicina nos últimos anos proporcionou um grande volume de informações científicas. Esse conhecimento gerado nas últimas décadas na área da saúde aponta para necessidade de sumariá-lo de modo a facilitar sua compreensão numa conclusão que reúna diversas fontes confiáveis (Cordeiro *et al.*, 2007).

A revisão sistemática (RS) é uma investigação científica cujo objetivo não se restringe em reunir e sintetizar resultados de estudos primários, mas também avaliá-los criticamente (Cook *et al.*, 1997). As primeiras combinações de resultados foram publicadas pelo matemático britânico Karl Pearson em 1904. A seguir, foram publicados estudos que abordavam métodos estatísticos, a metanálise, que combinavam 21 resultados de estudos independentes. Uma RS sobre estudos clínicos foi publicada pela primeira vez em 1955. Entretanto, somente em 1976 o termo metanálise é descrito em um artigo da revista *Educational Research*, posteriormente na década de 80, as revisões sistemáticas da área da saúde consolidaram-se com a publicação do livro *Effective Care During Pregnancy and Childbirth* (Cordeiro *et al.*, 2007).

Um marco importante para a RS foi a fundação, na década de 90, da *Cochrane Collaboration*. Trata-se de uma organização internacional em homenagem ao professor Archie Cochrane, pesquisador britânico e um dos criadores do método Medicina Baseada

em Evidências. A *Cochrane Collaboration* reúne diversos centros *Cochrane* em diferentes países: França, Alemanha, Grã-Bretanha, Espanha, Itália, Holanda, Dinamarca, Canadá, China, Austrália, Nova Zelândia, África do Sul e Brasil. A colaboração tem por objetivo elaborar, manter e disseminar RS na área da saúde (*Cochrane*, 2008).

1.3.2. Revisão Sistemática

Atualmente há uma grande quantidade de informação científica produzida disponível e há uma tendência contínua ao crescimento. Para um melhor aproveitamento e aplicabilidade torna-se necessário que as informações se transformem em conhecimentos concretos e confiáveis, ou seja, estas informações sejam reunidas, organizadas, avaliadas e mensuradas. As diretrizes clínicas baseadas em RS são os meios para a transformação destas informações em conhecimentos aplicáveis (Mulrow, 1994).

A RS é um estudo no qual estudos primários são selecionados com método pré-definido e sistematizado, de forma objetiva, eficiente e reproduzível. A RS permite explorar achados de estudos independentes, avaliar criticamente a consistência de cada um deles e explicar possíveis inconsistências e conflitos (Mulrow, 1994; Cook *et al.*, 1997; Clarke e Horton, 2001).

A RS, que é um estudo secundário, contribui para o planejamento de pesquisas clínicas, bem como, facilita a elaboração de diretrizes clínicas (Clarke e Horton, 2001). Nas RS os estudos primários podem incluir qualquer tipo, ensaios clínicos aleatórios, estudos de acurácia, estudos de coortes entre outros. As RS podem responder questões relativas à eficácia e efetividade de investigações terapêuticas, questões diagnósticas, epidemiológicas, entre outras.

A RS difere da revisão narrativa (RN) em determinados aspectos. RN são estudos com métodos subjetivos de coleta de dados e interpretação de estudos, com tendência a seletividade (Cordeiro *et al.*, 2007). Em relação à RS, a RN dificilmente parte de uma questão específica bem definida, a busca de estudos não é previamente determinada e especificada, tem menor abrangência, a inclusão e avaliação dos estudos ficam a critério dos revisores, sendo a síntese geralmente de ordem qualitativa (Justo *et al.*, 2005; Cordeiro *et al.*, 2007).

Entretanto, as RN são úteis e possuem seu valor, mesmo com falta de rigor metodológico e sujeitas a conclusões errôneas, pois oferecem uma visão ampla dos temas dos estudos. Deve-se considerar as RN na abordagem de assuntos para os quais não existam RS ou em temas que as evidências sejam insuficientes para conclusões rigorosas exigidas pelas RS (Justo *et al.*, 2005).

As RS com enfoque diagnóstico contribuem na avaliação do impacto de testes diagnósticos e são importantes na escolha de testes de certa acurácia e que proporcionem adequada interpretação dos resultados. Estas RS são realizadas para produzir estimativas baseadas nas melhores evidências no assunto e para avaliar a variação dos achados entre artigos, bem como, nas revisões com enfoque terapêutico (Irwig *et al.*, 1995; Vamvakas, 1998). Os estudos de acurácia diagnóstica diferem metodologicamente dos estudos de intervenção na avaliação da qualidade e do potencial de viés de cada estudo (Bossuyt *et al.*, 2003).

Estudos que não possuem os critérios de qualidade metodológica e que são mais suscetíveis a vieses devem ser excluídos de uma RS com enfoque diagnóstico (Deeks, 2001b). Todos os estudos devem ter o mesmo teste diagnóstico como teste de referência (padrão-ouro) para serem selecionados para RS com enfoque diagnóstico. Outro aspecto importante para inclusão de um estudo é a clara descrição do teste de referência e do teste experimental, pois é o enfoque do estudo de acurácia diagnóstica. Devem estar descritos os desfechos positivos e negativos, as características demográficas da população em estudo, as co-morbidades e o histórico de cada paciente (Deeks, 2001a; Deeks, 2001b).

Nos estudos de teste de acurácia temos a comparação de resultados de dois grupos, podendo apresentar teste diagnóstico positivo ou negativo. O resultado do teste diagnóstico é comparado com exame considerado de referência para determinada doença, assim a sensibilidade, especificidade e os resultados falso-positivo e falso-negativo são mensurados. Com estes dados é possível calcular a razão de verossimilhança positiva e negativa, o valor preditivo positivo, probabilidade pós-teste positiva e o valor preditivo negativo (Go, 2001).

1.3.3. Procedimentos

A realização de uma RS requer um questionamento claro e objetivo o qual será respondido através de métodos sistemáticos e explícitos. Os métodos da RS são para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, analisando dados dos estudos primários incluídos na revisão (Dixon-Woods *et al.*, 2005; Justo *et al.*, 2005).

Uma metodologia clara exige um projeto de pesquisa elaborado para se definir tais questões. Como qualquer investigação científica, procura-se evitar vieses e uma incorreta conclusão. Incluir o máximo de estudos é fundamental nesta preocupação e depois avaliá-los criteriosamente através de uma análise da qualidade de cada estudo e da verificação da possibilidade de combiná-los, observando suas semelhanças e diferenças - homogeneidade e heterogeneidade - em diversos aspectos. Ao se avaliar a qualidade e homogeneidade dos estudos primários, pode-se ter viabilidade para uma síntese quantitativa, que é a RS com metanálise. Não sendo possível a síntese quantitativa tem-se uma RS qualitativa (Dixon-Woods *et al.*, 2005; Justo *et al.*, 2005).

Os métodos sistemáticos e pré-definidos de uma RS seguem as seguintes etapas:

- 1) formulação da questão clara e objetiva (para tanto inicialmente é necessário identificar o problema, a intervenção ou tipo de diagnóstico, o que será comparado, qual desfecho e eventualmente o tempo decorrido para avaliar o desfecho);
- 2) elaboração do projeto, contendo objetivos claros e coerentes com a questão, o qual irá orientar a pesquisa;
- 3) busca e seleção dos estudos a serem avaliados na íntegra;
- 4) análise e avaliação criteriosa dos estudos selecionados e escolha daqueles passíveis de inclusão na RS;
- 5) extração dos dados;
- 6) síntese descritiva e, quando possível, metanálise;
- 7) apresentação e interpretação dos resultados da síntese.

(Clarke e Horton, 2001; Justo *et al.*, 2005; Cordeiro *et al.*, 2007).

O objetivo das RS é responder a questões específicas e não estar voltada para explicações panorâmicas dos assuntos envolvidos (Petticrew, 2003). Justo *et al.* (2005) complementa relatando que as RS estão comprometidas numa ampla abrangência de

estudos que deverão ser avaliados para inclusão, não restringindo a fontes exclusivas, nem a restrições de língua, autores ou tipo de publicações (Justo *et al.*, 2005).

Na busca dos estudos são utilizadas várias bases de dados, que diferem conforme o assunto abordado, artigos eventualmente em publicações não indexadas e estudos não publicados (Justo *et al.*, 2005). O processo de identificação de estudos deve ser uma busca tão ampla quanto possível para garantir que todos os estudos sejam considerados na seleção (Cordeiro *et al.*, 2007).

1.3.4. Metanálise

Os métodos estatísticos podem ou não ser usados para analisar e sumarizar os resultados dos estudos clínicos. A metanálise é o método estatístico aplicado à RS que reúne os resultados de dois ou mais estudos primários (Clarke e Horton, 2001).

Constitui-se na combinação estatística dos dados através dos estudos gerando um sumário das estimativas dos efeitos, mensurando a associação entre exposição e resultado. Habitualmente, para referir-se à RS com metanálise, o termo metanálise isoladamente é utilizado, porém, metanálise e RS não são sinônimos, podemos ter a RS sem metanálise (Pai *et al.*, 2004).

A metanálise é a etapa final da RS. Os dados extraídos nos estudos de uma RS são combinados e mensurados usando a metanálise. (Thompson, 1994; Pai *et al.*, 2004).

A importância da metanálise consiste primariamente em sintetizar as evidências disponíveis, e apontar áreas onde há necessidade de mais pesquisas. Em uma metanálise, métodos estatísticos são utilizados para sumarizar os resultados de diversos estudos em uma única medida. Quanto mais homogêneos forem os trabalhos melhores serão as conclusões obtidas a partir da metanálise (Thompson, 1994; Pai *et al.*, 2004)..

Quando os estudos primários apresentarem diferenças em relação ao perfil do paciente incluído, tipo de intervenção utilizada e definição do desfecho, denomina-se heterogeneidade clínica. Adicionalmente, os estudos podem diferir em aspectos metodológicos, o que é denominado heterogeneidade metodológica. Atualmente as heterogeneidades clínica e metodológica são englobadas sob o termo diversidade que, na

maioria das vezes, possui impacto no resultado (Thompson, 1994; Pai *et al.*, 2004; Deeks *et al.*, 2001).

Algumas causas de heterogeneidade incluem escala de mensuração para o “tamanho do efeito” inadequada, vieses de publicação e problemas quanto à qualidade metodológica dos estudos (Thompson, 1994; Deeks *et al.*, 2001).

O resultado da metanálise pode ser ilustrado pelo “gráfico de floresta” (ou “forest plot”) ou pela curva sROC (*receiver operating characteristic*). O gráfico de floresta mostra os resultados padronizados de cada estudo incluído com seus intervalos de confiança e um losango que corresponde ao valor de síntese dos resultados de todos os estudos incluídos. Já a curva sROC sumariza os resultados apresentando sensibilidade e especificidade (Justo *et al.*, 2005).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

Avaliar criteriosamente os resultados do uso da RM com bobina endorretal em imagens convencionais de 1,5T no diagnóstico e estadiamento do CaP em comparação com resultados histopatológicos dos espécimes da PRR, usando metanálise para comparação dos resultados.

2.2. Objetivos específicos

Os desfechos clínicos medidos, especificamente, foram:

- ✓ Avaliação da qualidade dos trabalhos selecionados para RS, por meio de questionário específico adequado.
- ✓ Mensurar sensibilidade e especificidade da RM com bobina endorretal em imagens convencionais de 1,5T em relação ao diagnóstico:
 - do câncer de próstata (CaP)
 - de extensão extra prostática (EEP)
 - de invasão das vesículas seminais (IVS)
- ✓ Usar metodologia estatística apropriada para metanálise usando as seguintes ferramentas estatísticas: *florest plot*, teste de homogeneidade, curva sROC e *funnel plot*.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo

RS da literatura, utilizando metanálise para combinar e analisar os dados.

3.2. Local

Departamento de Cirurgia – Disciplina de Urologia - da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

3.3. Critério de inclusão dos artigos

Os critérios de inclusão dos artigos para esta RS foram os seguintes:

- ✓ artigos publicados a partir de 2008, independente do idioma e que apresentava o resumo em inglês,
- ✓ pacientes que apresentavam CaP com indicação cirúrgica (PRR), sem tratamento prévio,
- ✓ pacientes que haviam sido submetidos ao exame de RM pélvica com bobina endorretal em imagens convencionais de 1,5T anteriormente à cirurgia,
- ✓ haver informações suficientes para se calcular os valores verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN); da RM em relação aos dados histopatológicos da PRR.

As variáveis VP, VN, FP e FN foram definidas da seguinte forma:

VP = número de doentes nos quais o teste em estudo detectou a doença.

VN = número de pessoas sem a doença em que o teste em estudo não detectou a doença.

FP = número de pessoas sem a doença nas quais o teste em estudo detectou a doença.

FN = número de doentes nos quais o teste em estudo não detectou a doença.

3.4. Estratégia da pesquisa na Literatura

a. Pesquisa em bases de dados informatizadas

Foram pesquisadas as fontes em bases de dados informatizados PUBMED, MEDLINE, EMBASE e LILACS usando-se os termos câncer de próstata, ressonância magnética, prostatectomia radical e diagnóstico; combinados entre eles em inglês e publicados a partir de 2008. As fontes de dados científicas Cochrane Library, Ovid, Elsevier e Springer também foram pesquisadas como os mesmos critérios anteriormente mencionados.

As referências de cada artigo foram verificadas e todas consideradas relevantes foram analisadas.

b. Estudos não publicados

Buscou-se estudos com dados relevantes através de procura manual nos anais dos congressos da AUA (*American Urology Association*), da SBU (Sociedade Brasileira de Urologia), da SBR (Sociedade Brasileira de Radiologia) e da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica).

3.5. Avaliação crítica dos estudos

A avaliação crítica de qualidade incluiu análise dos seguintes componentes para cada estudo:

- ✓ Definição clara dos objetivos iniciais e dos desfechos medidos,
- ✓ Utilização de análise estatística apropriada,
- ✓ Avaliação da qualidade metodológica,
- ✓ Se houve cálculo do tamanho da amostra a ser estudada,
- ✓ Se o estudo foi uniinstitucional ou multicêntrico,
- ✓ Fonte de financiamento dos estudos.

Todas as informações foram detalhadas em uma tabela de critérios de qualidade dos estudos.

3.6. Desfechos clínicos medidos

Os desfechos clínicos medidos foram especificamente: sensibilidade e especificidade da RM com bobina endorretal em imagens convencionais de 1,5T em relação do diagnóstico:

- do câncer de próstata
- de extensão extraprostática
- de invasão das vesículas seminais

3.7. Extração dos dados

Foi realizada a seleção dos artigos elegíveis para o trabalho, bem como a extração dos dados relevantes acerca das características do estudo e a compilação dos resultados de cada artigo usando um protocolo de coleta de dados.

O nome do primeiro autor de cada artigo e o ano de publicação serviu como chave de identificação de cada trabalho dentro da revisão.

A metodologia dos estudos incluídos foi avaliada independentemente por dois pesquisadores usando um instrumento qualitativo para coleta de dados (QUADAS - *QUALITY ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC ACCURACY STUDIES*), uma ferramenta desenvolvida especificamente para RS.

De cada estudo foram coletados os seguintes dados: autores, ano de publicação, características metodológicas do estudo, número e idade dos pacientes, características do exame de RM, dados referentes ao exame histopatológica do espécime da PRR, dados que permitiram os cálculos dos testes estatísticos propostos e outros dados julgados como relevantes.

Foram calculados e/ou extraídos diretamente dos trabalhos, os seguintes parâmetros estatísticos: verdadeiro positivo (VP), verdadeiro negativo (VN), falso positivo (FP) e falso negativo (FN).

Os parâmetros sensibilidade e especificidade quando não disponíveis diretamente, foram calculados de acordo com as seguintes fórmulas:

$$\text{SENSIBILIDADE} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \text{TN} / (\text{FP} + \text{TN})$$

3.8. Metanálise e apresentação dos resultados

Os programas de informática utilizados para realização da metanálise neste trabalho foram RevMan versão 6 (Cochrane) e Meta DiSc 1.4. A apresentação dos dados da metanálise foi realizada por meio de quatro ferramentas estatísticas: *florest plot*, teste de homogeneidade, curva sROC e *funnel plot*.

I. Florest plot

Utilizando metanálise, é possível fornecer um sumário agrupado do desempenho diagnóstico em um gráfico do tipo *florest plot*. Os métodos usados para combinação estatística de sensibilidades e especificidades dos estudos são os mesmos usados para a comparação de proporções. Combinam-se a sensibilidade e a especificidade dos estudos em um valor integrado de todos os estudos (*pooling*) pela média simples ou ponderada (pelo tamanho da amostra ou inverso da variância de cada estudo) (Moher *et al.*, 1999).

II. Teste de homogeneidade

Foram usados o teste estatístico do Chi-quadrado (Q) e o índice de inconsistência (I-squared, I^2) para estimar a heterogeneidade dos estudos individuais. A homogeneidade foi verificada quando as diferenças entre os estudos foram maiores que a probabilidade de ocorrerem isoladamente. $P < 0,05$ sugere presença de heterogeneidade além do que poderia ser esperada isoladamente. I-squared (I^2) descreve o percentual de variação total entre os

estudos devido à heterogeneidade que ocorre e é usada para mensurar e quantificar a heterogeneidade da amostra. I^2 maior que 50% sugere heterogeneidade (Higgins *et al.*, 2003).

III. curva sROC

A metanálise dos dados nem sempre é necessária em toda revisão RS para testar a acurácia dos estudos. A condição necessária para se estimar o sumário estatístico é que os estudos e resultados sejam razoavelmente homogêneos. A estimativa pode ser dada por modelo efetivo fixo (FEM) ou por modelo efetivo randômico (REM) para incorporar variações entre estudos (Deeks *et al.*, 2001).

A curva sROC é recomendada para avaliar o desempenho de um teste diagnóstico, a partir de uma metanálise, sendo considerada a melhor opção quando há variação no ponto de corte do valor de referência do exame ou quando existem variações implícitas ou explícitas nos estudos que gerem diferenças de sensibilidade e especificidade (Walter, 2002).

A curva sROC sumariza e combina as taxas de VP e FP dos diferentes diagnósticos estudados. A avaliação geral dos estudos diagnósticos pode ser visualizada e refletida pela curva sROC sem ser afetada pela escolha limiar dos valores. A área sob a curva (*area under the curve* - AUC) e o índice Q (Q^*) são os parâmetros estatísticos úteis da curva (Walter, 2002).

O conhecimento da AUC possibilita quantificar com exatidão a acurácia de um teste diagnóstico (proporcional à AUC), além de possibilitar a comparação de testes diagnósticos. A AUC constitui um dos índices mais usados para sumarizar a qualidade da curva, sendo uma medida do desempenho de um teste (índice de exatidão do teste). Um teste totalmente incapaz teria AUC menor que 0,5, e acima de 0,70 seria considerado como tendo desempenho satisfatório (Walter, 2002).

A melhor modalidade diagnóstica localizaria um ponto superior esquerdo ou coordenado (0,1) do espaço sROC, representando 100% de sensibilidade (ausência de FN) e 100% de especificidade (ausência de FP). Similarmente, AUC atribuiria 1 a um teste

perfeito que sempre faria o diagnóstico corretamente, e 0 para um teste que nunca o faria (Walter, 2002).

Q^* avalia o ponto da curva sROC onde sensibilidade e especificidade são iguais. O valor de Q^* não varia conforme a heterogeneidade e é bastante confiável. Equivale ao ponto de simetria da curva sROC. Quando apresenta valores entre 0,5 e 1,0 (quanto maior, melhor), comprova a medida global de eficácia do teste em estudo. Essa medida sumarizada mostra o quanto mais próximo está o “ombro da curva” do canto superior esquerdo. Se menor ou igual a 0,5, o teste não contribui para a avaliação, e quanto mais próxima de 1,0, melhor o desempenho do teste. Dessa forma, como a AUC, também avalia globalmente a eficácia do teste (Walter, 2002).

O erro padrão da AUC ($SE(AUC)$) e o erro padrão de Q^* ($SE(Q^*)$) são próximos numericamente (Walter, 2002).

IV. *Funnel plot*

Estudos com resultados otimizados são mais facilmente submetidos e aceitos para publicação que estudos com resultados desfavoráveis. Ainda que os vieses tendam a exagerar os efeitos resultando em decisões clínicas potencialmente equivocadas, eles são importantes para que se tornem conhecidas suas extensões e seus impactos potenciais nas conclusões dos estudos (Egger e Smith, 1998; Moayyedi, 2004)

Viés de publicação pode ser detectado pela construção de um gráfico denominado *funnel plot*. Esse gráfico tem como característica que o tamanho da amostra é o mais forte correlato do viés de publicação. A simetria pode ser avaliada objetivamente por meio de métodos estatísticos. Na ausência de viés de publicação, os dados se distribuem em forma afunilada simétrica. Por outro lado, uma distribuição afunilada assimétrica indica presença de viés de publicação (Egger e Smith, 1998; Moayyedi, 2004).

Cada ponto do gráfico representa um estudo com sua razão de chances de diagnóstico (*diagnostic OR*) e tamanho amostral. A forma de funil simétrico sugere ausência de viés de publicação. Uma assimetria com concentração de estudos no lado direito (o lado de valores maiores de razão de chances de diagnóstico) sugere viés de

publicação, com menos estudos negativos publicados (Egger e Smith, 1998; Moayyedi, 2004).

Os parâmetros estatísticos relevantes num gráfico de *funnel plot* são: o teste Q de Cochran (Cochran-Q), o índice de inconsistência (I-squared, I^2) e o índice de heterogeneidade entre os estudos (Tau-squared, T^2). $P < 0,05$ para Cochran-Q sugere presença de heterogeneidade além do que poderia ser esperada isoladamente. I-squared (I^2) descreve a porcentagem de variabilidade do efeito que é devida à heterogeneidade e não por acaso. Quando I^2 apresenta valor acima de 50%, considera-se que há heterogeneidade substancial. T^2 estima variabilidade entre estudos, sendo que se maior que 1 sugere heterogeneidade. (Egger e Smith, 1998; Moayyedi, 2004).

3.9. Interpretação dos resultados

Foram listados os dados dos desfechos avaliados e interpretados de acordo com o ponto estimado e intervalo de confiança (IC) de 95%. Nos casos em que os resultados foram estatisticamente significativos, analisou-se tanto o significado do ponto estimado como da extremidade mais próxima ao efeito zero do IC, a fim de fornecer uma estimativa do benefício mínimo esperado.

3.10. Divulgação

Os resultados do estudo foram compilados para esta dissertação de mestrado.

Este estudo foi publicado em periódico de circulação internacional sob a referência Int Braz J Urol. 2013; 39: 155-66.

4. RESULTADOS

4.1. Aspectos gerais

Foram selecionados 234 resumos nas fontes de pesquisas científicas online. À leitura dos resumos foram excluídos 207 trabalhos, os quais não apresentavam o interesse específico para serem abordados desta RS.

Os 27 resumos de interesse tiveram seus textos examinados na íntegra. Desses 27 trabalhos, 20 foram excluídos e 7 efetivamente incluídos nesta RS (Figura 12). As principais causas de exclusão entre os 20 artigos foram: 6 apresentavam alguma forma de tratamento prévio à PRR, 4 não especificava com clareza se havia ou não utilizado bobina endorretal à RM e 5 não apresentavam dados suficientes/claros para o cálculo dos parâmetros sensibilidade e especificidade. Dos 7 artigos selecionados para esta revisão, 6 foram em língua inglesa e 1 em alemão.

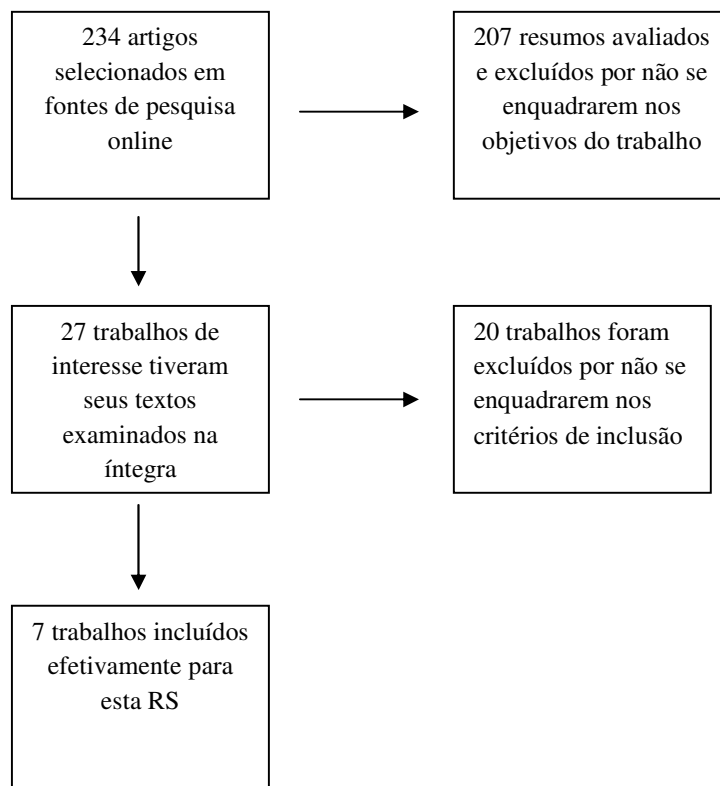


Figura 12. Organograma mostrando o número de trabalhos selecionados, examinados e efetivamente incluídos na RS

Os 7 trabalhos selecionados efetivamente nesta revisão foram transversais (sem cálculo de tamanho amostral), cada um deles conduzido em uma única instituição e totalizando 603 pacientes. Todos pacientes foram submetidos à PRR, sem tratamento prévio à cirurgia. Os principais dados destes 603 pacientes estão sumarizados, por autor, na Tabela 2.

Tabela 2. Dados sumarizados dos 7 trabalhos utilizados na RS

Autor	ano	país	RT	n	idade(anos)	PSA(ng/dL)	PRR
Chabanova <i>et al</i>	2010	Dinamarca	P	43	51-74 (x=64,18)	1,3-28 (x=10,2)	aberta
Kim <i>et al</i>	2010	Canadá	R	32	x=59,1+-6,7	#	aberta
Brajtbord <i>et al</i>	2011	USA	R	179	x=59,3	x=6,6	RALP
Janane <i>et al</i>	2011	Marrocos	NC	190	50-73 (x=62,9+-0,6)	2-18,5 (x=10,8+-1,7)	aberta
Jeong <i>et al</i>	2010	Coréia do Sul	R	88	41-76 (x=66)	1,5-9,8 (x=5,3)	aberta
Yoshizako <i>et al</i>	2008	Japão	R	23	52-76(x=65)	não mencionado	aberta
Beyersdorff <i>et al</i>	2011	Alemanha	P	48	49 - 71(x=63,43)	2,7-31,4 (x=8,17)	aberta

#<10→ 22 pacientes,10-20→5 pacientes,>20→5 pacientes; x:média; RALP: robótica videoassistida
n: número de pacientes, RT: relação temporal, P: prospectivo, R: retrospectivo, NC: não claro

Em todos os trabalhos se compararam os resultados anatomopatológicos do espécime resultante da PRR em relação à RM com bobina endorretal em imagens convencionais de 1,5 T.

As características metodológicas dos 7 estudos de acordo com QUADAS estão mostradas nas Figuras 13 e 14. Os estudos foram considerados de bom nível, pois tiveram predominantemente resposta ‘sim’ para a avaliação metodológica proposta (maior que 50%). Não foi satisfatoriamente respondida a questão se ‘os resultados do teste padrão-ouro (anatomopatológico da PRR) foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste em avaliação (RM pré operatório)’.

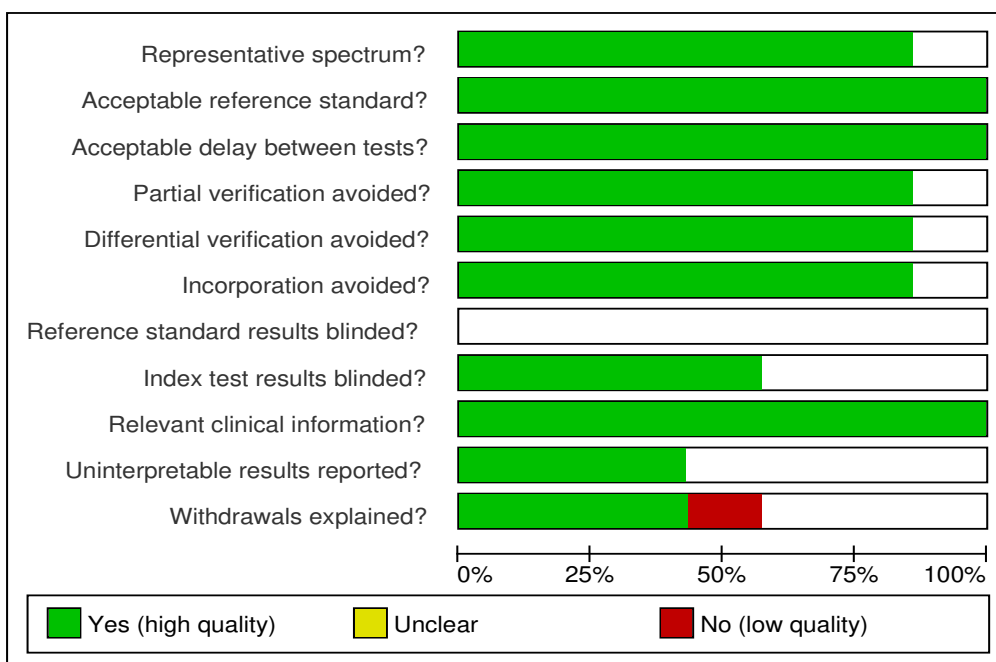


Figura 13. Sumarização da qualidade metodológica dos trabalhos utilizados na RS

	Representative spectrum?	Acceptable reference standard?	Acceptable delay between tests?	Partial verification avoided?	Differential verification avoided?	Incorporation avoided?	Reference standard results blinded?	Index test results blinded?	Relevant clinical information?	Uninterpretable results reported?	Withdrawals explained?
Beyersdorff 2011	+	+	+	+	+	+			+	+	-
Brajtbord 2011	+	+	+	+	+	+			+		
Chabanova 2010	+	+	+	+	+	+		+	+		+
Janane 2011	+	+	+	+	+				+	+	
Jeong 2010	+	+	+	+	+	+		+	+		+
Kim 2010	+	+	+	+	+	+		+	+		+
Yoshizako 2008		+	+			+		+	+	+	

Figura 14. Gráfico de qualidade metodológica dos trabalhos utilizados na RS de acordo com cada autor

4.2. Análise do diagnóstico de CaP

Seis dos sete artigos selecionados estudaram a capacidade da RM com bobina endorretal em imagens convencionais de 1,5T para o diagnóstico do CaP.

O *forest plot* de sensibilidade e especificidade dos seis trabalhos que estudaram o diagnóstico do CaP é mostrado na Figura 15. O teste de homogeneidade para sensibilidade e especificidade mostrou $Q=36,49$ ($P=0,0000$), $I^2=86,3\%$ e $Q=24,89$ ($P=0,0001$), $I^2=79,9\%$, respectivamente.

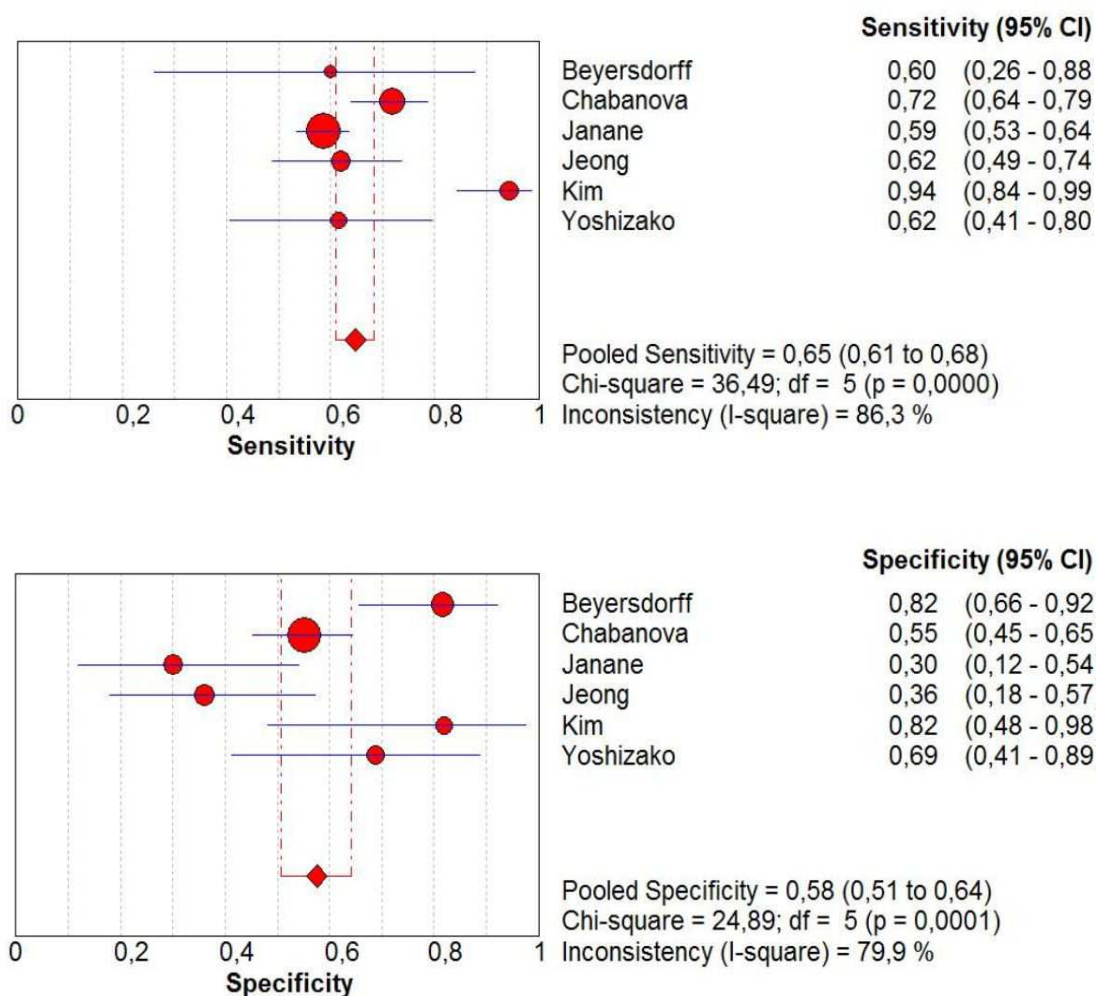


Figura 15. Florest plot de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do CaP

A Figura 16 mostra a representação da sensibilidade confrontada com 1-especificidade de cada um dos seis estudos na curva sROC. Para sROC foram encontrados $AUC=0,7090$, $SE(AUC)=0,1144$, $Q^*=0,6601$ e $SE(Q^*)=0,0916$.

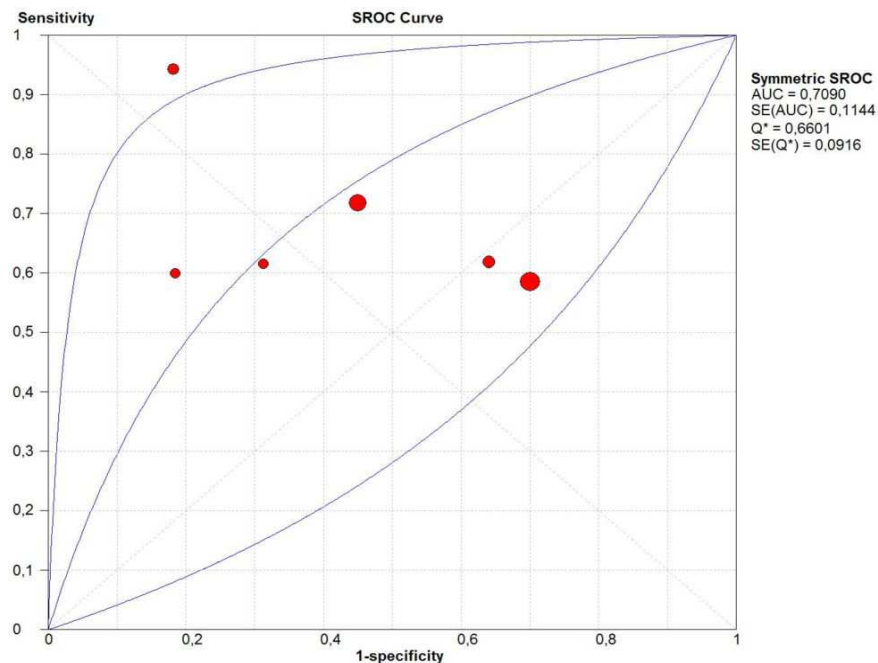


Figura 16. Curva sROC mostrando a representação da sensibilidade *versus* 1-especificidade para o diagnóstico do CaP

A Figura 17 mostra o *funnel plot* simétrico com concentração dos estudos em torno da linha de base 1. Os parâmetros estatísticos encontrados foram: Cochran-Q=28,78 ($P=0,0000$), $I^2=82,2\%$ e $T^2=1,3750$. $P<0,05$ sugere presença de heterogeneidade dos estudos individuais além do que poderia ser esperada isoladamente. I^2 maior que 50% descreve o percentual de variação dos estudos devido à heterogeneidade. T^2 maior que 1 sugere heterogeneidade entre os estudos.

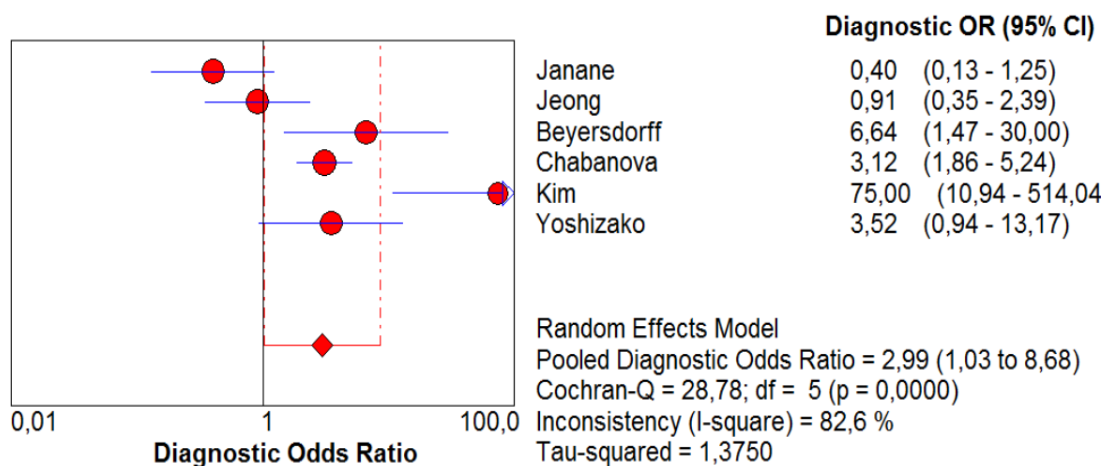
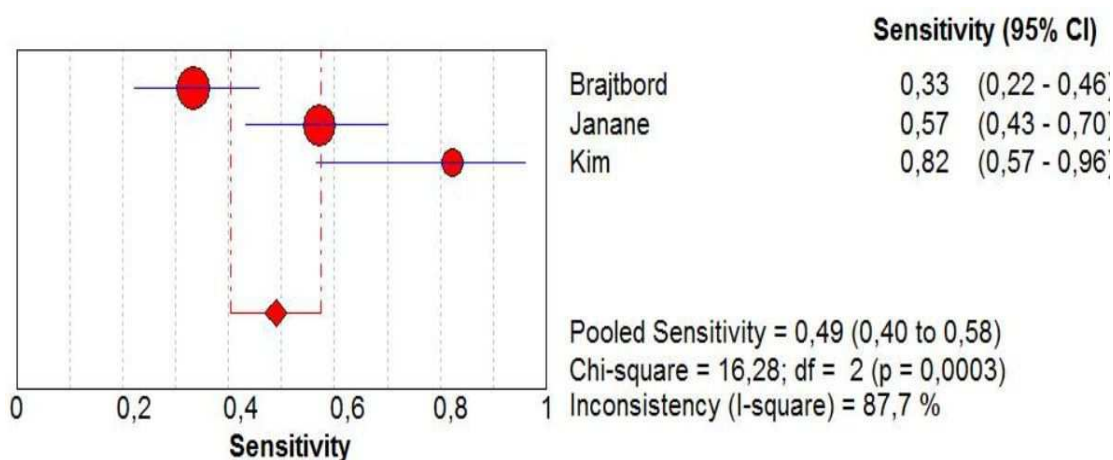


Figura 17. *Funnel plot* dos estudos para o diagnóstico do CaP

4.3. Análise da EEP

Dos sete artigos selecionados para esta RS, três deles avaliaram a capacidade da RM com bobina endorretal em imagens convencionais de 1,5T para detecção de EEP.

A Figura 18 ilustra o *forest plot* de sensibilidade e especificidade desses três trabalhos. O teste de homogeneidade para a sensibilidade e especificidade mostrou $Q=16,28$ ($P=0,0006$), $I^2=87,7\%$ e $Q=1,09$ ($P=0,5799$), $I^2=0,0\%$, respectivamente.



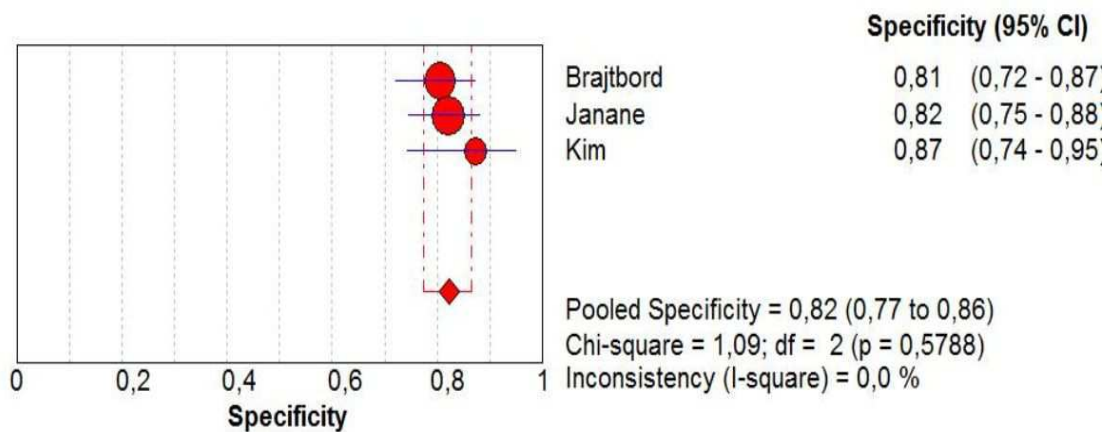


Figura 18. Florest plot de sensibilidade e especificidade para EEP

A Figura 19 representa a curva sROC para avaliação da EEP, cujos valores encontrados foram AUC=0,9298, SE(AUC)=0,0338, Q*=0,8649 e SE(Q*)=0,0406.

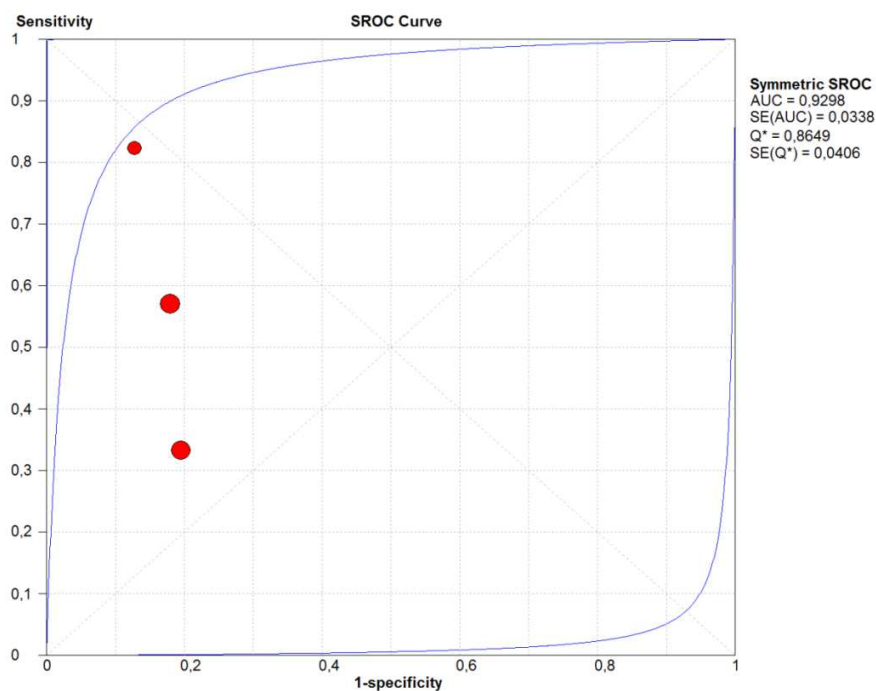


Figura 19. Curva sROC mostrando a representação da sensibilidade *versus* 1-especificidade para EEP

O *funnel plot* ilustrado na Figura 20 mostra uma tendência à assimetria, com concentração de estudos deslocando-se para o lado direito (o lado de valores maiores de razão de chances de diagnóstico) sugerindo viés de publicação.

Os cálculos estatísticos encontrados foram: Cochran-Q=13,07 ($P<0,05$), $I^2=84,7\%$ e $T^2=1,0677$. $P<0,05$ sugere presença de heterogeneidade dos estudos individuais além do que poderia ser esperada isoladamente. I^2 maior que 50% dimensiona o percentual de variação total dos estudos devido à heterogeneidade. T^2 pouco superior a 1 sugere uma tendência à heterogeneidade entre os estudos.

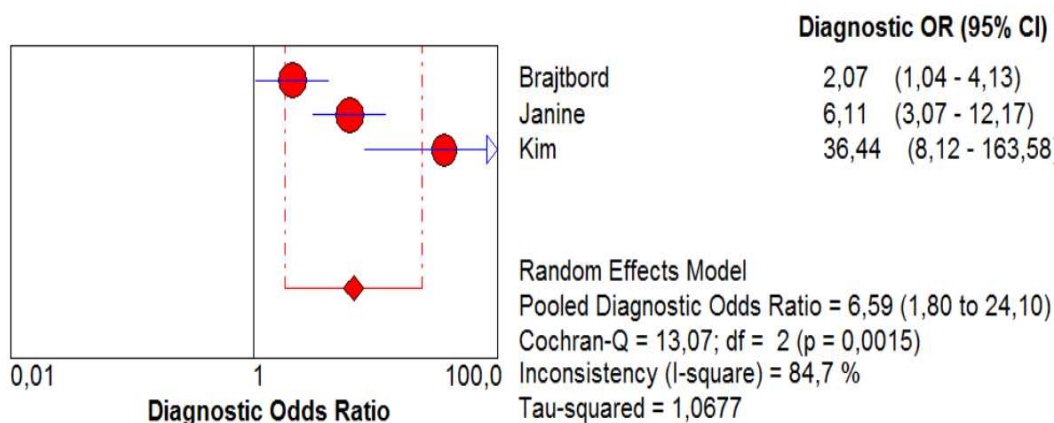


Figura 20. *Funnel plot* dos estudos para EEP

4.4. Análise da IVS

Os mesmos três artigos que estudaram a EEP também avaliaram a IVS, como mostra o *forest plot* da Figura 21.

O resultado do teste de homogeneidade para sensibilidade foi $Q=9,98$ ($P=0,0068$), $I^2=80,0\%$, enquanto para especificidade foi $Q=8,91$ ($P=0,0116$), $I^2=77,6\%$.

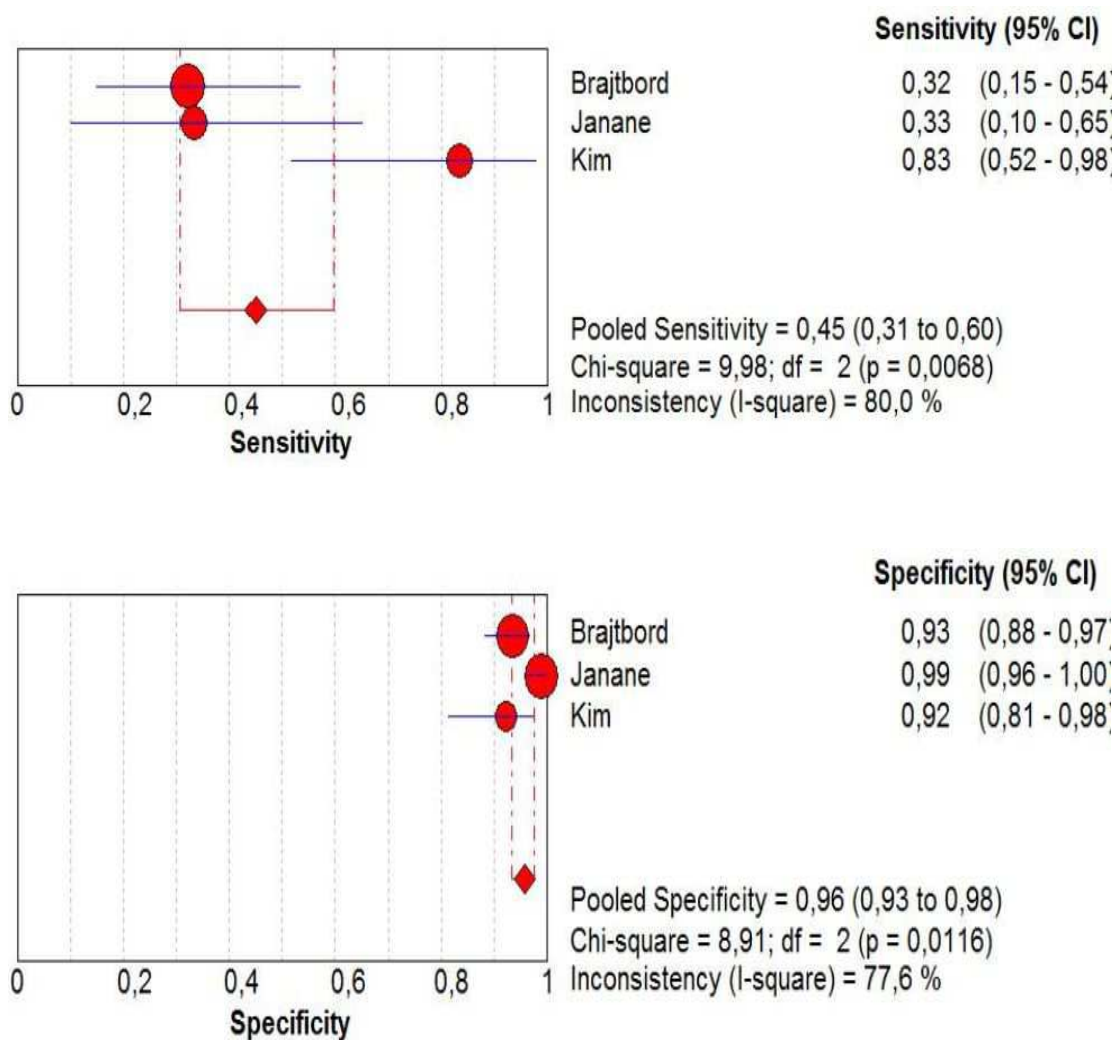


Figura 21. Florest plot de sensibilidade e especificidade para IVS

A Figura 22 ilustra a representação da sensibilidade confrontada com 1-especificidade para os trabalhos que avaliaram a IVS. Foram encontrados os seguintes valores para a curva sROC: $AUC=0,9241$, $SE(AUC)=0,1094$, $Q^*=0,8581$ e $SE(Q^*)=0,1279$.

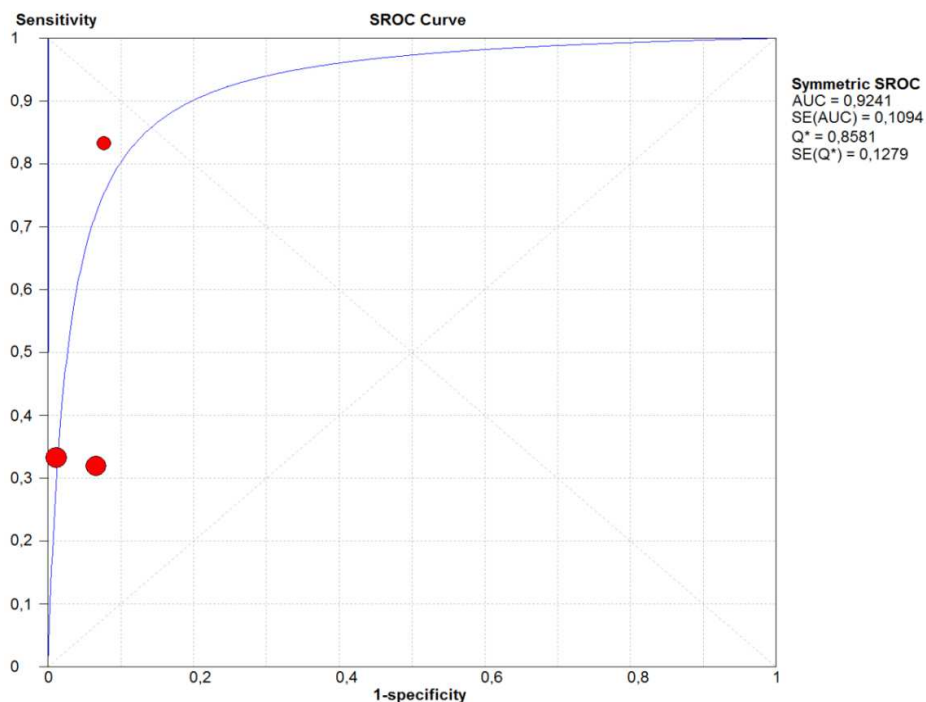


Figura 22. Curva sROC mostrando a representação da sensibilidade *versus* 1-especificidade para IVS

O *funnel plot* mostra assimetria, com concentração de estudos exclusivamente no lado direito do gráfico (o lado de valores maiores de razão de chances de diagnóstico) sugerindo haver viés de publicação (Figura 23). As variáveis estatísticas calculadas foram: Cochran-Q=5,73 ($P=0,0570$), $I^2=65,1\%$ e $T^2=1,1657$. $P=0,05$ e I^2 pouco maior que 50% sugere presença de discreta heterogeneidade dos estudos individuais além do que poderia ser esperada isoladamente. T^2 maior que 1 sugere heterogeneidade entre os estudos.

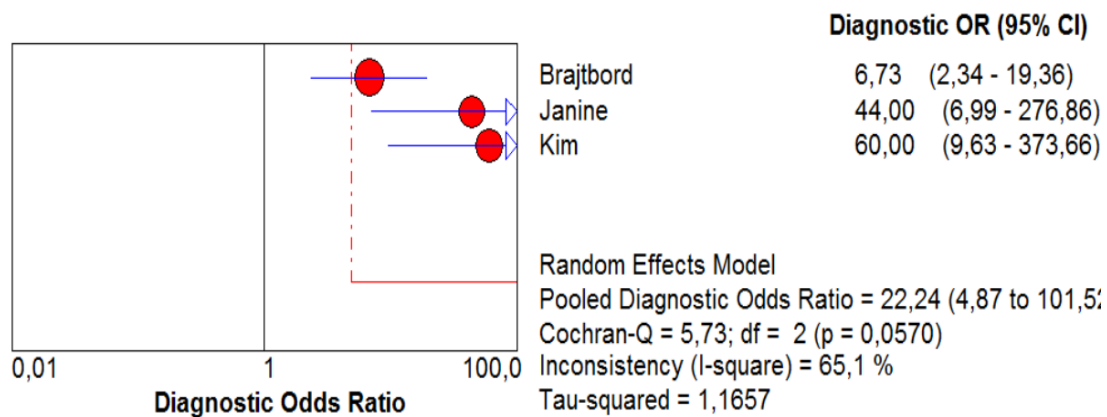


Figura 23. *Funnel plot* dos estudos para IVS

5. DISCUSSÃO

Em uma RS que estuda um determinado método diagnóstico, geralmente o exame em questão é comparado com um padrão-ouro para o diagnóstico da doença. Orienta-se estender ao máximo as fontes de busca, incluindo publicações governamentais, comissões de ética, resumos em anais de congressos, teses, e, principalmente, a busca em bases eletrônicas (PUBMED, MEDLINE, EMBASE, LILACS, etc.) (Sousa e Ribeiro, 2009).

Para a busca na base de dados eletrônicos, deve-se especificar claramente o procedimento de busca na literatura com termos de busca citados, com critérios de inclusão e exclusão explicitados. A maneira de pesquisar com termos de busca pode interferir com a sensibilidade da RS, e conseqüentemente, ter interpretações imprecisas (Sousa e Ribeiro, 2009).

Nesta RS, os sete trabalhos efetivamente utilizados, foram obtidos a partir da base de dados PUBMED, utilizando-se os termos descritores, em inglês, câncer de próstata, ressonância magnética, prostatectomia radical e diagnóstico; combinados entre eles e publicados a partir de 2008.

Dos 234 trabalhos inicialmente elencados, apenas sete foram efetivamente selecionados e utilizados nesta RS (2,99%). As demais fontes de busca supracitadas não ofereceram trabalhos que preenchem os critérios de inclusão.

Não obstante esses sete trabalhos apresentassem critérios de inclusão para a RS, foram observadas certas particularidades em suas respectivas execuções, o que não limita ou impede a realização da metanálise.

Não houve cálculo de tamanho amostral, sendo os 7 trabalhos transversais. Verifica-se diferenças no tamanho amostral entre os estudos, variando entre 23 (Yoshizako *et al.*, 2008) a 190 (Janane *et al.*, 2011) pacientes. Cada um dos trabalhos foi conduzido em sua respectiva instituição, sem um protocolo comum a elas. Dois dos sete trabalhos (28,57%) foram conduzidos de forma prospectiva. Não houve informação sobre financiamento dos trabalhos.

Por outro lado, embora haja esta independência entre a realização dos trabalhos, algumas características importantes são comuns a eles, como o não tratamento prévio à PRR, o uso de RM com bobina endorretal em imagens convencionais de 1,5T e mais de um mês de intervalo entre a biópsia prostática e a realização da PRR.

Como são vários os fatores para avaliar objetivamente a qualidade dos estudos, questionários específicos foram desenvolvidos especificamente para RS. Fizemos uso do QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies), um dos mais utilizados para a avaliação dos estudos de diagnóstico. As questões focam as principais fontes de viés e devem ser respondidas com “sim”, “não” ou “não claro”. Quanto maior o número de respostas negativas ou não claras, pior a qualidade do estudo. Das catorze perguntas propostas originalmente, onze são recomendadas para serem utilizadas nas revisões da Colaboração Cochrane (Iared e Valente, 2009).

Em nossa RS, os programas de informática que usamos lançaram mão destas onze perguntas principais. Apesar das limitações e das restrições dos estudos discutidas até agora, a maioria deles foi considerado de bom nível quando aplicado o questionário QUADAS, pois tiveram predominantemente resposta ‘sim’ para esta avaliação metodológica proposta (maior que 50%). Não foi satisfatoriamente respondida a questão se ‘os resultados do teste padrão-ouro (anatomopatológico da PRR) foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste em avaliação (RM pré operatório)’. Idealmente, quem realiza um teste não deve conhecer o resultado do outro, evitando assim, qualquer viés de interpretação dos resultados.

Para avaliarmos o desempenho do teste em questão, usamos métodos de combinação os quais calculam médias ponderadas dos resultados dos estudos. Tais métodos são usualmente divididos em duas categorias: FEM e REM. Na combinação utilizando FEM, atribui-se um peso a cada estudo que é o inverso da variância ($1/v$) do estudo. Dessa forma, os FEM consideram que a variabilidade entre os estudos ocorreu apenas pelo acaso e ignoram a heterogeneidade entre eles. Métodos de combinação com efeitos aleatórios (REM) atribuem um peso a cada estudo que é o inverso da variância somada à heterogeneidade ($1/v + h$). Assim os REM incorporam um pouco da heterogeneidade entre os estudos nos resultados, gerando resultados combinados com maior IC. Apesar de terem

essa vantagem e serem mais recomendados, os métodos com efeitos aleatórios são criticados por atribuir maior peso a estudos menores (Egger e Smith, 1998; Moayyedi, 2004).

Em nossa RS trabalhamos com ambos métodos devidos à abordagem de diversos aspectos no trabalho.

Dentro das múltiplas possibilidades de parâmetros estatísticos disponíveis de FEM, optamos pela combinação de sensibilidades e especificidades dos estudos. São cálculos estatísticos bastante difundidos no meio médico, considerados de boa precisão para expressar resultados e combinam os estudos em um valor integrado de todos os estudos avaliados (*pooled sensitivity* e *pooled specificity*).

Outra opção plausível que teríamos, embora menos comum na literatura médica, seria trabalhar com o parâmetro estatístico *likelihood ratios* (Razão de Probabilidade/Verosimilhança). Tal parâmetro incorpora em sua definição os próprios conceitos de sensibilidade e especificidade, daí provavelmente a preferência por se usar sensibilidade e especificidade puramente. *Likelihood ratio* Positivo (Razão de Probabilidade/Verosimilhança Positiva) expressa em quantas vezes o diagnóstico de uma doença se torna mais provável se o resultado do teste for positivo - corresponde ao *ratio* da probabilidade de um teste ser positivo na presença de doença sobre a probabilidade do teste ser positivo na ausência de doença ($SEN / (1 - ESP)$). *Likelihood ratio* Negativo (Razão de Probabilidade/Verosimilhança Negativa) expressa em quantas vezes o diagnóstico de uma doença se torna mais provável se o resultado do teste for negativo - corresponde ao *ratio* da probabilidade de um teste ser negativo na presença de doença sobre a probabilidade do teste ser negativo na ausência de doença ($(1 - SEN) / ESP$) (Egger e Smith, 1998; Moayyedi, 2004).

Entretanto, a principal crítica feita ao uso da sensibilidade e especificidade é a diferença de limiar ou ponto de corte do exame em questão, explícita ou implicitamente. Existe uma relação de dependência entre o ponto de corte e a sensibilidade e a especificidade. Um exemplo de variação explícita no ponto de corte seria quando dois estudos diferentes definiram por pontos de corte diferentes e explícitos no estudo para

determinar se o exame era positivo ou negativo. Já a variação implícita ocorreria, por exemplo, quando o exame é realizado em estudos com diferenças populacionais que determinam sensibilidades e especificidades diferentes. Tais diferenças implícitas ou explícitas entre os estudos são chamadas de “efeito de limiar”. Esse efeito pode ser avaliado pela correlação de Spearman entre a sensibilidade e a especificidade encontradas nos diversos estudos incluídos. Quando há “efeito de limiar”, geralmente há correlação forte e inversa. Aumentando a sensibilidade, geralmente há diminuição da especificidade (Moher *et al.*, 1999).

Nesta RS encontramos sensibilidade e especificidade de 0,65 (IC de 95%: 0,61 -0,68) e 0,58 (IC de 95%: 0,51 - 0,64) respectivamente, para o diagnóstico de CaP com RM em imagens convencionais. Esses valores considerados baixos para qualquer exame diagnóstico, se deve provavelmente, ao menos em parte, à diferença de limiar ou ponto de corte da RM para o diagnóstico do CaP.

Primeiro, apenas Jeong *et al* e Yoshizako *et al* pormenorizaram a padronização para o diagnóstico de CaP em cinco categorias: câncer definitivamente ausente, câncer provavelmente ausente, câncer possivelmente presente, câncer provavelmente presente e câncer definitivamente presente (Yoshizako *et al.*, 2008; Jeong *et al.*, 2010). Os demais trabalhos dicotomizaram o diagnóstico em presente ou ausente. Segundo, somente esses mesmos dois trabalhos anteriormente citados deixam explícitos que a avaliação radiológica foi feita por dois radiologistas com vasta experiência no assunto. Nos demais trabalhos ou não se faz menção ou o diagnóstico foi dado por somente um radiologista. Terceiro, há uma falta de padronização nos parâmetros radiológicos para o diagnóstico de CaP utilizados para maioria dos trabalhos, sendo que alguns sequer os citam. Quarto, não foi levada em consideração a variável tamanho do tumor para o diagnóstico do CaP, exceto o trabalho de Janane *et al.*

Janane *et al* quando subdividiram sua amostra usando o *cut off* de 1cm, encontraram sensibilidade e especificidade de 0,26 e 0,75, respectivamente, para tumores menores que 1 cm; e sensibilidade e especificidade de 0,85 e 0,92, respectivamente, para tumores maiores que 1 cm. Para tumores menores que 1 cm o diâmetro da RM não se correlacionou com o anatomopatológico da PRR (P=0,6787), enquanto para tumores maiores que 1 cm o

diâmetro da RM se correlacionou com o anatomopatológico da PRR ($P < 0,01$) (Janane *et al.*, 2011).

Chabanova *et al* além das imagens convencionais, estudaram os métodos de espectroscopia e perfusão para diagnóstico do CaP. Para espectroscopia encontraram sensibilidade e especificidade de 0,46 e 0,78, respectivamente. No estudo de perfusão, a sensibilidade e a especificidade foi 0,48 e 0,68, respectivamente. Como se observa, a sensibilidade de cada um desses dois métodos foi inferior ao *pooled* da sensibilidade encontrado nesta revisão (0,65) e superior ao *pooled* da especificidade (0,58). De igual modo, os valores da sensibilidade encontrados para estes dois métodos, são inferiores ao valor encontrado para o da RM convencional pelos mesmos autores (0,71). Por outro lado, os valores da especificidade encontrados para estes dois métodos são superiores ao valor encontrado para o da RM convencional pelos mesmos autores (0,55). Os autores relatam que, quando combinaram as imagens convencionais com espectroscopia e perfusão, todos os pacientes do estudo foram diagnosticados como sendo portador de CaP. Infere-se então que, talvez houvesse a necessidade de se combinar os três métodos para uma acurácia satisfatória em relação ao diagnóstico do CaP, o que oneraria por demais o método diagnóstico em muitos locais tornando-o inviável (Chabanova *et al.*, 2010).

Além do estudo com imagens convencionais, Yoshizako *et al* estudaram a combinação de imagens convencionais com a difusão e perfusão. Imagens convencionais combinadas com difusão mostraram sensibilidade de 0,80 e especificidade de 0,87. Imagens convencionais combinadas com perfusão mostraram sensibilidade de 0,69 e especificidade de 0,68. A combinação dos três métodos teve sensibilidade de 0,69 e especificidade de 0,93. As três combinações supracitadas apresentaram sensibilidade e especificidade superior ao *pooled* da sensibilidade e da especificidade encontrados em nossa RS (0,65 e 0,58, respectivamente). Este trabalho mostrou que a combinação dos métodos foi mais precisa do diagnóstico do CaP que a RM com imagens convencionais isoladamente (Yoshizako *et al.*, 2008).

Jeong *et al*, além das imagens convencionais, estudaram a combinação das imagens convencionais ao método de difusão. Encontraram sensibilidade e especificidade de 0,87 e 0,72, respectivamente. A combinação dos dois métodos mostrou sensibilidade e

especificidade superior ao *pooled* da sensibilidade e da especificidade encontrados nesta revisão (0,65 e 0,58 respectivamente). Os valores de sensibilidade e especificidade da combinação dos métodos também são superiores aos respectivos valores encontrados para as imagens convencionais isoladamente. Os autores não relatam os resultados isolados para difusão (Jeong *et al.*, 2010).

Beyersdorff *et al* comparou as imagens convencionais com imagens de perfusão isoladamente. Para perfusão encontraram sensibilidade e especificidade de 0,78 e 0,79, respectivamente. A sensibilidade foi superior à das imagens convencionais (0,60) e a especificidade pouco inferior à das imagens convencionais (0,82). Os resultados da perfusão isoladamente são superiores ao encontrado nesta RS (*pooled* da sensibilidade e da especificidade de 0,65 e 0,58, respectivamente) (Beyersdorff *et al.*, 2011).

Quando avaliamos o teste de homogeneidade para sensibilidade e especificidade da RM em imagens convencionais para o diagnóstico do CaP, observamos que houve diferença estatística em relação ao teste Q ($P < 0,05$) e apresentou I^2 maior que 50%. Dessa forma, concluímos que existe heterogeneidade entre os trabalhos individuais, superior ao que poderia ser esperado isoladamente. Esta heterogeneidade pode ser explicada pelo tamanho amostral variável entre cada trabalho, pelos diferentes critérios para se diagnosticar o CaP pela RM e pelas diferentes populações utilizadas com amostra em cada um dos trabalhos (Walter, 2002).

A curva sROC indicou $AUC=0,7090$ e $Q^*=0,6601$, ambos ligeiramente acima dos valores limites inferiores aceitos (AUC maior que 0,7 e Q^* maior que 0,5) como desempenho satisfatório e eficiente de um teste diagnóstico.

O *funnel plot* construído a partir do *diagnostic OR* é uma forma bastante usada e eficiente de se avaliar o viés de publicação. A aparência simétrica da Figura 17 sugere que não houve viés de publicação, pois os resultados de cada estudo margeiam a linha de base vertical 1 (*pooled diagnostic OR*=2,99 – IC de 95%: 1,03 - 8,68). Caso houvesse assimetria, o gráfico apresentaria uma tendência da distribuição das razões de chances para o lado direito, o lado “mais positivo”, pois, hipoteticamente, os “negativos” não teriam sido publicados.

A avaliação do teste Q de Cochran ($P < 0,05$) e do índice de inconsistência (I^2 maior que 50%) mostra a heterogeneidade dos estudos individuais. $T^2 = 1,3750$ (T^2 maior que 1) mostra que houve heterogeneidade entre os estudos. A discrepância entre esses valores demonstrando heterogeneidade não obstante o gráfico seja simétrico, se deve, provavelmente, ao trabalho de Kim *et al*, que isoladamente apresentou *diagnostic OR* igual a 75 (IC de 95%: 10,94 – 514,04). Esses valores ‘tenderam’ deslocar a simetria do gráfico para a direita, mostrando heterogeneidade pelos parâmetros estatísticos teste Q de Cochran, I^2 e T^2 .

EEP geralmente é considerada como presença de imagens nodulares extra prostáticas, obliteração da gordura periprostática, invasão do feixe neurovascular ou clara continuação tumoral trans-capsular (Tierney *et al.*, 1996; Routh e Leibovich, 2005; Miller *et al.*, 2007).

Yu *et al* relatam que o diagnóstico de EEP pode ser inferida pela RM por meio de diversos sinais, sendo alguns específicos e outros inespecíficos. Sinais específicos são tecido sólido na gordura periprostática, abaulamento irregular da cápsula prostática e obliteração do ângulo retoprostático. Já os inespecíficos são espessamento capsular regular, retração capsular, descontinuidade capsular e abaulamento regular da cápsula (Yu *et al.*, 1997).

Em pacientes submetidos à PRR por CaP com estadiamento clínico T2, pode-se observar até 60% de EEP no espécime cirúrgico (Tierney *et al.*, 1996; Routh e Leibovich, 2005; Miller *et al.*, 2007).

Os valores da sensibilidade para os três trabalhos que estudaram EEP são dispares entre si, resultando numa heterogeneidade dos trabalhos individuais consideráveis ($P < 0,05$ e I^2 maior que 50%) e *pooled* de 0,49 (IC de 95%: 0,40 - 0,58).

Kim *et al* consideram como EEP a presença de abliteração do ângulo retoprostático, borramento da gordura periprostática, invasão do feixe neurovascular ou continuação tumoral trans-capsular (Kim *et al.*, 2010). Janane *et al* adicionam aos critérios de Kim *et al*, mais três: desinterrupção da cápsula prostática, obliteração das veias periprostáticas e distância entre o tumor e a cápsula prostática igual ou superior a 1cm (Janane *et al.*, 2011). Brajtbord *et al* não detalharam os critérios utilizados para darem como positiva a RM com presença de EEP (Brajtbord *et al.*, 2011).

No que diz respeito às amostras, as populações de pacientes de cada um dos trabalhos também foram diferentes. Janane *et al* trabalharam com uma população específica: norte-africanos. Além disso, não mencionam estratificação dos pacientes por risco de doença extra prostática (Janane *et al.*, 2011). Kim *et al* excluíram de seu trabalho pacientes de baixo risco, trabalhando somente com pacientes de risco intermediário e alto (Kim *et al.*, 2010). Brajtbord *et al* não relatam estratificação de risco, embora apresentem o resultado do anatomopatológico da seguinte forma: Gleason <7: 13%, Gleason=7: 69%, Gleason >7: 16% (Brajtbord *et al.*, 2011).

Ao contrário da sensibilidade, a especificidade não mostrou heterogeneidade ($P > 0,05$ e I^2 maior que 50%), além de apresentar um *pooled* de 0,82 (IC de 95%: 0,77 -0,86), consideravelmente superior ao da sensibilidade.

Quando se observa a curva sROC para EEP, notamos a valor de AUC próximo de 1 e Q^* também elevado, sugerindo desempenho satisfatório e eficiente do teste. $AUC = 0,9298$ significa que a probabilidade de que o resultado da RM de um caso positivo escolhidos aleatoriamente exceder o resultado de um processo escolhido aleatoriamente negativo é de 92,98%.

Não obstante Q^* não sofra influência da heterogeneidade dos trabalhos, seu valor numérico mostra o quanto mais próximo está o “ombro da curva” do canto superior esquerdo, de maneira que quanto mais próxima de 1, melhor o desempenho do teste. Os valores elevados para ambas variáveis se dá às custas, sobretudo, da especificidade.

Epstein *et al* justificam as reduzidas taxas de sensibilidade para EEP à impossibilidade das técnicas de imagem disponíveis (inclusive RM) em detectar tumor microscópico extra glandular. Por outro lado, os mesmos autores atribuem a baixa especificidade à dificuldade em distinguir tumor de processos inflamatórios benignos (Epstein *et al.*, 1988).

Sankin *et al* estudaram os parâmetros pré operatórios de 1250 pacientes submetidos a PRR para prever EEP no espécime cirúrgico. A análise univariada mostrou que idade, PSA, volume prostático, estágio clínico, escore de Gleason na biópsia, número total de fragmentos positivos na biópsia, percentual de fragmentos acometidos por neoplasia na biópsia, porcentagem de volume tumoral em cada fragmento da biópsia e invasão perineural foram preditores significantes de EEP. Entretanto, quando submetida à análise

multivariada, somente os parâmetros PSA, escore de Gleason na biópsia, percentual de fragmentos acometidos por neoplasia na biópsia e invasão perineural foram preditores independentes para EEP (Sankin *et al.*, 2009).

Com o objetivo de avaliar a probabilidade de EEP em pacientes submetidos a PRR por CaP localizado, Chung *et al* desenvolveram um nomograma a partir do estudo de 1031 pacientes, dos quais 314 (30,5%) haviam apresentado EEP no espécime cirúrgico. Neste trabalho, idade, PSA, escore de Gleason na biópsia, percentual de fragmentos acometidos por neoplasia na biópsia e percentual máxima de tumor na biópsia foram fatores preditores independentes para presença de EEP. Os autores opinam que o nomograma apresentou boa discriminação para predizer EEP (AUC=0,777) (Chung *et al.*, 2010).

A Figura 20 mostra o *funnel plot* construído a partir do *diagnostic OR* para EEP. A análise mostrou uma tendência à assimetria, sugerindo haver discreto viés de publicação. Tem-se uma tendência da distribuição das razões de chances para o lado direito, o “mais positivo”, distanciando-se da linha de base vertical 1 (*pooling diagnostic OR*=6,59 – IC de 95%: 1,80 - 24,10).

O teste Q de Cochran ($P<0,05$) e o índice de inconsistência (I^2 maior que 50%) indicam a heterogeneidade dos estudos individuais. T^2 maior que 1 demonstra que houve heterogeneidade entre os estudos.

A tendência assimétrica do gráfico, os valor de Q de Cochran, I^2 e T^2 podem ser justificados pela variabilidade do tamanho das amostras de cada trabalho, variando de 32 a 190 pacientes; e ao efeito de limiar para o diagnóstico de EEP (Egger e Smith, 1998; Moayyedi, 2004).

IVS têm sido frequentemente associada com mal prognóstico quando presentes em espécimes de PRR. Pacientes operados que apresentem IVS podem evoluir para progressão sistêmica em até 70% dos casos, sobretudo se o comprometimento neoplásico for extenso e/ou distal das vesículas seminais (Humphrey, 2004).

No estudo de sensibilidade para IVS, observou-se um *pooled* de 0,45 (IC de 95%: 0,31 - 0,60), com uma discrepância do trabalho de Kim *et al* em relação aos outros dois. Tal discrepância gerou considerável heterogeneidade, $Q=9,98$ ($P<0,05$) e I^2 maior que 50%. A diferença fundamental entre o estudo de Kim *et al* em relação aos outros dois, é que os

esses trabalharam exclusivamente com pacientes de risco intermediário e alto, aumentando dessa forma a sensibilidade da RM em relação aos outros dois autores (Kim *et al.*, 2010).

Ao se avaliar a especificidade, individualmente cada um dos três trabalhos apresentaram resultados superiores a 0,9, com *pooled* de 0,96 (IC de 95%: 0,93 - 0,98). Entretanto, observou-se também heterogeneidade dos trabalhos individuais ($P < 0,05$ e I^2 maior que 50%).

Em relação aos critérios para se dar o diagnóstico de IVS pela RM, observa-se diferenças em estabelecê-los. Kim *et al* sugerem haver invasão pela presença de sinal de baixa intensidade causando dilatação e assimetria da glândula (Kim *et al.*, 2010). Janane *et al* citam como identificação para invasão de vesículas seminais afilamento focal da parede ou presença de sinal de baixa intensidade dentro das vesículas (Janane *et al.*, 2011). Brajtbord *et al* dicotomizam a questão em presença ou ausência de invasão das vesículas seminais, não detalhando os critérios utilizados para o diagnóstico radiológico (Brajtbord *et al.*, 2011).

A curva sROC mostrou desempenho satisfatório e eficaz da RM para IVS. A análise da AUC indicou que a probabilidade de que o resultado da RM de um caso positivo escolhidos aleatoriamente em exceder o resultado de um processo escolhido aleatoriamente negativo é de 92,41%. O valor de Q^* próximo de 1 atesta o bom desempenho do teste, conseguido principalmente às custas da especificidade.

Ohori *et al* estudaram 466 pacientes com diagnóstico de CaP estágio T1-3N0M0 tratados com PRR em três instituições. Do total, 81 pacientes (17%) apresentaram IVS. Dos 209 pacientes que apresentaram biópsia da base prostática positiva, 32,5% tinham IVS. Em contrapartida, somente 5% dos 257 pacientes que não apresentaram biópsia da base prostática positiva tinham IVS ($P < 0,005$). Na análise multivariada, PSA, escores de Gleason na biópsia, estágio clínico e presença ou ausência de tumor na base da próstata à biópsia foram preditores significantes para IVS ($P < 0,005$ para todos). A curva ROC construída a partir do PSA, escores de Gleason na biópsia e estágio clínico mostrou $AUC = 0,83$; com um considerável aumento quando se incluiu a variável presença ou ausência de tumor na base da próstata à biópsia ($AUC = 0,87$, $P = 0,023$) (Ohori *et al.*, 2010).

O *funnel plot* construído a partir do *diagnostic OR* mostrou uma aparência assimétrica para a Figura 23, sugerindo haver viés de publicação. Observa-se uma tendência da

distribuição das razões de chances para o lado direito, o lado “mais positivo”, distanciando-se da linha de base vertical 1 (*pooled diagnostic OR*=22,24 – IC de 95%: 4,87 - 101,52). Neste caso, hipoteticamente, os trabalhos com resultados “negativos” não teriam sido publicados.

A avaliação do teste Q de Cochran ($P=0,0570$) no limite do nível de significância estatística e do índice de inconsistência pouco maior que 50% sugerem heterogeneidade dos estudos individuais. A tendência assimétrica do gráfico e T^2 maior que 1 ilustram a variabilidade entre os estudos, podendo ser justificados, em parte, pela variabilidade do tamanho das amostras de cada trabalho; e ao efeito de limiar para o diagnóstico de IVS (Egger e Smith, 1998; Moayyedi, 2004).

6. CONCLUSÕES

Existem poucos estudos de boa qualidade que comparam RM pélvica pré-operatória com imagens convencionais de 1,5 T em pacientes portadores de CaP com resultados histopatológicos da PRR. Além disso, os estudos analisados demonstraram heterogeneidade significativa. Os melhores resultados desta RS foram encontrados na especificidade para invasão de vesículas seminais. Esta RS sugere que a RM de 1,5T usando bobina endorretal e com imagens convencionais de 1,5T não possui indicação rotineira no diagnóstico e estadiamento dos pacientes com CaP. Mais estudos avaliando novas técnicas e parâmetros são necessários, antes de se recomendar a utilização da RM rotineiramente na prática clínica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Bioci.* 2006;11:1388-413.

Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet.* 2003; 361: 859-64.

Parkim DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer Burden in the year 2000. The Global picture. *Eur J Cancer.* 2001;37:54-66.

Rhoden EL, Averbek MA. Câncer de próstata localizado. *Revista da AMRIGS.* 2010; 54 (1): 92-9.

Brand TC, Hernandez J, Canby-Hagino ED, Basler JW, Thompson IM. Prostate cancer detection precoce. *Curr Urol Rep.* 2006;7(3):181-5.

Borre M, Erichsen R, Lund L, Larsen EH, Nørgaard M, Jacobsen JB. Survival of prostate cancer patients in central and northern Denmark, 1998-2009. *Clin Epidemiol.* 2011;3 Suppl 1:41-6.

Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2010 Oct 29;17(4):R305-15.

Hamilton RJ, Freedland SJ. 5- α reductase inhibitors and prostate cancer prevention: where do we turn now? *BMC Med.* 2011 Sep 15;9:105.

Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ, Justice R, Keegan P, Pazdur R. The risks and benefits of 5 α -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med.* 2011 Jul 14;365(2):97-9.

Febbo PG. Genomic approaches to outcome prediction in prostate cancer. *Cancer.* 2009 Jul 1;115(13 Suppl):3046-57.

De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews in Cancer*. 2007, 7: 256-69.

Gonzalo ML, Isaacs WB. Molecular pathways to prostate cancer. *J Urol*. 2003, 170: 2444-52.

Billis A. Prostatic atrophy. Clinicopathological significance. *Int Braz J Urol*. 2010; 36: 401-9.

Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004 Mar;17(3):292-306.

Routh JC, Leibovich BC. Adenocarcinoma of the prostate: epidemiological trends, screening, diagnosis, and surgical management of localized disease. *Mayo Clin Proc*. 2005 Jul; 80(7):899-907.

Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis A. Current diagnose and treatment. Norwalk: Prentice Hall; 1996. p.224-7.

Catalona WJ, Antenor JA, Roehl KA, Moul JW. Screening for prostate cancer in high risk populations. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):1980-3.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004; 350:2239–46.

Trottier G, Lawrentschuk N, Fleshner NE. Prevention strategies in prostate cancer. *Curr Oncol*. 2010 Sep;17 Suppl 2:4-10.

Smart CR. The results of prostate carcinoma screening in the U.S. as reflected in the surveillance, epidemiology and end results program. *Cancer*. 1997; 80:1835-44.

Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patents with prostate cancer during the era of prostate specif antigen screening. *J Urol*. 2000; 163:503-10.

Rietbergen JB, Kranse R, Kirkels WJ, De Koning HJ, Schroder FH: Evaluation of prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography in population-based screening for prostate cancer: improving the efficiency of early detection. *Br J Urol*. 1997; 79 Suppl 2:57-63.

Kotb AF, Elabbady AA. Prognostic factors for the development of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer*. 2011;2011:485189. Epub 2011 Jun 15.

Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC, Epstein JI. Prospective evaluation of men with stage T1C adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1997; 157:2206–9.

Thompson I, Leach RJ, Pollock BH, Naylor SL. Prostate cancer and prostate-specific antigen: the more we know, the less we understand. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95:1027–8.

Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol*. 1999; 161:835-9.

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TJ, Kavoussi Lr, Dalkin BL, Waters WB, MacFalane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicentre clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994; 151:1283-90.

Chodak GW. The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. J Urol. 1994; 152:1766-8.

Dodds PR, Carid VJ, Lytton BL. The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. J Urol. 1981; 126:753-5.

Miller DC, Spencer BA, Shah RB, Ritchey J, Stewart AK, Gay EG, Dunn RL, Wei JT, Litwin MS. The quality of surgical pathology care for men undergoing radical prostatectomy in the U.S. Cancer. 2007 Jun 15;109(12):2445-53.

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds). World Health Organization Classification of tumors. Pathology and Genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.p.159-92.

Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, Montironi R, Wheeler TM, Srigley JR, Egevad LL, Humphrey PA and The ISUP Prostate Cancer 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. Mod Pathol. 2011; 24, 26–38.

Berney DM , Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Montironi R, Delahunt B, Egevad L, Srigley JR and the ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. Mod Pathol. 2011; 24, 39–47.

Halpern EJ, Rosenberg M, Gomella LG. Prostate cancer: contrast-enhanced US for detection. Radiology. 2001; 219:219–25.

Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology*. 2007; 242:182–8.

Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007;45(1):207-22.

Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics*. 2007 Jan-Feb;27(1):63-75.

Turkbey B, Bernardo M, Merino MJ, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL. MRI of localized prostate cancer: coming of age in the PSA era. *Diagn Interv Radiol*. 2011 Sep 16. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.4478-11.1.

Katz S, Rosen M. MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. *Radiol Clin North Am*. 2006 Sep;44(5):723-34.

O'Donoghue PM, McSweeney SE, Jhaveri K. Genitourinary imaging: current and emerging applications. *J Postgrad Med*. 2010 Apr-Jun;56(2):131-9.

Ross R, Harisinghani M. Prostate cancer imaging--what the urologic oncologist needs to know. *Radiol Clin North Am*. 2006 Sep;44(5):711-22.

Messiou C, Cook G, de Souza NM. Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. *Br J Cancer*. 2009 Oct 20;101(8):1225-32.

Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol*. 1996 Apr;155(4):1348-51.

Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004; 171(6 Pt 1):2122–7.

Hendee W. Cross section medical imaging: a history. *Radiographics*. 1989;9:1155-80.

Sohaib SA, Mills TD, Sahdev A, Webb JAW, Van Trappen PO, Jacobs IJ, Reznek RH. The Role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clinical Radiology*. 2005;60: 340-8.

Kim CK, Park BK, Choi JY, Kim BG, Han H. Detection of Recurrent Ovarian Cancer at MRI: Comparison With Integrated PET/TC. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2007;31: 868-75.

Badcock P. The role of computed tomography in the planning of radiotherapy fields. *Radiology*. 1983;147: 241.

Appel M, Mônico H, Ramos JGL, Poli MEH, Stein AT, Silva JM, Bernd FF, Bersch GP. Rastreamento e Diagnóstico do Câncer de Ovário. *Revista da AMRIGS*. 2009;53 (3): 313-8.

Lima RA, Viotti LV, Cândido EB, Silva-Filho AL. Abordagem das massas anexiais com suspeita de câncer de ovário. *Femina*. 2010;38 (6):259-62.

Baroni RH, Novis MI, Caiado AHM, Cerri LMO, Leite CC, Cerri GG. Ressonância magnética da próstata: uma visão geral para o radiologista. *Radiol Bras*. 2009;42(3):185-92.

Cornud F, Belin X, Flam T, Chrétien Y, Deslignieres S, Paraf F, Casanova JM, Thiounn N, Hélén O, Debré B, Dufour B, Moreau JF. Local staging of prostate cancer by endorectal MRI using fast spin-echo sequences: prospective correlation with pathological findings after radical prostatectomy. *Br J Urol*. 1996; 77:843-50.

Yuen JS, Thng CH, Tan PH, Khin LW, Phee SJ, Xiao D, Lau WK, Ng WS, Cheng CW. Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy. *J Urol*. 2004; 171:1482-6.

Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and 1H MR spectroscopy. *Radiographics*. 2004;24 Suppl 1:S167–80.

d'Arcy JA, Collins DJ, Padhani AR, Walker-Samuel S, Suckling J, Leach MO. Informatics in Radiology (infoRAD). Magnetic Resonance Imaging Workbench: analysis and visualization of dynamic contrast-enhanced MR imaging data. *Radiographics*. 2006;26:621–32.

Kayhan A, Fan X, Oommen J, Oto A. Multi-parametric MR imaging of transition zone prostate cancer: Imaging features, detection and staging. *World J Radiol*. 2010; 2(5): 180-7.

Cordeiro AM, Oliveira GM, Rentería JM, Guimarães CA. Revisão sistemática: Uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2007; (34) 6:428-31.

Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 126:376-80.

Cochrane Methods Working Group on Systematic reviews of Screening and Diagnostic Test. Recommended methods. Available at: <http://www.cochrane.org/cochrane/sadt.htm>.

Mulrow CD. Systematic Reviews: Rationale for systematic reviews. *British Medical Journal*. 1994; 309: 587-99.

Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. *Lancet*. 2001;357 (june 2): 1728.

Justo LP, Soares BGO, Calil HM. Revisão sistemática, metanálise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2005;54(3): 242-7.

Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, Fahey M. Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1995; 48: 119-30.

Vamvakas EC. Meta-analyses of studies of the diagnostic accuracy of laboratory tests: a review of the concepts and methods. *Archives Pathology and Laboratory Medicine*. 1998; 122: 675-86.

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L M, Lijmer J G, Moher D, Rennie D, De Vet H C. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Annals of Internal Medicine*. 2003;138: 40-4.

Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. In: *Systematic reviews in health care - Meta-analysis in context*. (Eds. Egger M, Smit DG, Altman DG). London: BMJ Publishing Group. 2001a;248-82.

Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *British Medical Journal*. 2001b;(323): 157-62.

Go AS. Refinando a probabilidade: introdução à solicitação de exames complementares. In: *Medicina baseada em evidências*. (Eds. Friedland DJ, Go AS, Davoren J B, Shlipak MG, Bent SW, Subak LL, Mendelson T). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan 2001; 1: 12-31.

Dixon-Woods M, Agarwal S, Jones D, Sutton A. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. *Journal of Health Services Research and Policy*. 2005;10(1): 45-53.

Petticrew M. Why certain systematic reviews reach uncertain conclusions. *British Medical Journal*. 2003; 326:756-8.

Pai M, McCulloch M, Gorman JD, Pai N, Enanoria W, Kennedy G, Tharyan P, Colford JR JM. Systematic reviews and meta-analyses: Na illustrated, sep-by-sep guide. *The National Medical Journal of India*. 2004;7(2): 86- 95.

Thompson SG. Systematic review: why sources of heterogeneity in metaanalysis should be investigate. British Medical Journal. 1994;309:1351-5.

Deeks JJ, Altman DG, Bradburn M J. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Systematic Reviews in Health Care - Meta-analysis in context. (Eds. Egger M, Smit D G, Altman D G). London: BMJ Publishing Group. 2001;2: 285-312.

Moher DCD, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM Group*. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Lancet. 1999; 354: 1896-900.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003, 327:557-60.

Walter SD. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data. Stat Med. 2002; 21 (9): 1237-56.

Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. BMJ. 1998; 316: 61-6.

Moayyedi P. Meta-analysis: can we mix apples and oranges? Am J Gastroenterol. 2004; 99 (12): 2297-301.

Chabanova E, Balslev I, Logager V, Hansen A, Jakobsen H, Kromann-Andersen B, Norgaard N, Horn T, Thomsen HS. Prostate cancer: 1.5 T endo-coil dynamic contrast-enhanced MRI and MR spectroscopy--correlation with prostate biopsy and prostatectomy histopathological data. Eur J Radiol. 2011 Nov;80(2):292-6.

Kim B, Breau RH, Papadatos D, Fergusson D, Doucette S, Cagiannos I, Morash C. Diagnostic accuracy of surface coil magnetic resonance imaging at 1.5 T for local staging of elevated risk prostate cancer. Can Urol Assoc J. 2010 Aug;4(4):257-62.

Brajtford JS, Lavery HJ, Nabizada-Pace F, Senaratne P, Samadi DB. Endorectal magnetic resonance imaging has limited clinical ability to preoperatively predict pT3 prostate cancer. *BJU Int.* 2011 May;107(9):1419-24.

Janane A, Hajji F, Ismail TO, Elondo JC, Ghadouane M, Ameer A, Abbar M. Endorectal MRI accuracy in auguring tumour location, tumour extent, capsular perforation and seminal vesicle invasion of prostate cancer in north-African men. *Eur J Radiol.* 2011 Jan 25 doi:10.1016/j.ejard.2010.12.015.

Jeong IG, Kim JK, Cho KS, You D, Song C, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with unilateral prostate cancer on extended prostate biopsy: predictive accuracy of laterality and implications for hemi-ablative therapy. *J Urol.* 2010 Nov;184(5):1963-9.

Yoshizako T, Wada A, Hayashi T, Uchida K, Sumura M, Uchida N, Kitagaki H, Igawa M. Usefulness of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate transition-zone cancer. *Acta Radiol.* 2008 Dec;49(10):1207-13.

Beyersdorff D, Lüdemann L, Dietz E, Galler D, Marchot P, Franiel T. Dynamic contrast-enhanced MRI of the prostate: comparison of two different post-processing algorithms. *Rofo.* 2011 May;183(5):456-61.

Sousa MR, Ribeiro ALP. Meta-análise de estudos diagnósticos e prognósticos. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92(3): 241-51.

Iared W, Valente O. Revisões sistemáticas de estudos de acurácia. *Diagn Tratamento.* 2009;14(2):85-8.

Yu KK, Hricak H, Alagappan R, et al. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology*. 1997;202:697–702.

Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol*. 1998 Dec;160:2407-11.

Sankin A, Tareen B, Lepor H. Side-specific factors associated with extracapsular extension and seminal vesicular invasion in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12(2):204-8.

Chung JS, Choi HY, Song HR, Byun SS, Seo S, Song C, Cho JS, Lee SE, Ahn H, Lee ES, Kim WJ, Chung MK, Jung TY, Yu HS, Choi YD. Preoperative nomograms for predicting extracapsular extension in Korean men with localized prostate cancer: a multi-institutional clinicopathologic study. *J Korean Med Sci*. 2010;25(10):1443-8.

Ohori M, Kattan MW, Yu C, Matsumoto K, Satoh T, Ishii J, Miyakawa A, Irie A, Iwamura M, Tachibana M. Nomogram to predict seminal vesicle invasion using the status of cancer at the base of the prostate on systematic biopsy. *Int J Urol*. 2010 Jun;17(6):534-40.