Detecção de metástases hepáticas de cancros do tubo digestivo usando métodos imagiológicos não invasivos (US, TC, RM, PET): meta-análise

Kinkel et al.

Radiology 2002; 224:748-756

Mais de 59000 doentes por ano nos EUA irão apresentar metástases hepáticas de cancros gastrointestinais (GI). No cancro colo-rectal, a sua detecção precoce permite a realização de ressecção parcial ou de quimioterapia intra-hepática, com aumento da sobrevida.

Para identificar as metástases hepáticas, vários métodos de imagem não invasivos estão disponíveis, usados em conjunto com doseamentos do CEA e provas de função hepática. Enquanto o CEA sofre de baixa sensibilidade (56%-59%), as sensibilidades descritas para os métodos de imagem variam de 57%-100% para a US, 36%-94% para a TC, 69%-96% para a RM, e 86%-99% para a FDG-PET. Apesar dos vários estudos realizados, não há consenso quanto ao mais sensível.

Não existem estudos comparando todos os métodos na mesma população e a sua realização é pouco provável, devido aos custos e ao longo tempo de estudo. O objectivo desta meta-análise foi combinar trabalhos previamente publicados para comparar os métodos de imagem não invasivos (US, TC, RM, e FDG-PET) na detecção de metástases hepáticas de cancros colo-rectais, gástricos e esofágicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Fontes de dados

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na MEDLINE dos resumos em inglês de artigos em inglês, alemão, francês, italiano e espanhol publicados de Dezembro de 1985 a Dezembro de 2000, pesquisando as palavras chave "liver metastasis" e/ou "liver metastases"; "hepatic metastasis" e/ou "hepatic metastases"; "ultrasonography", "sonography", "ultrasound" e/ou "US"; "computed tomography" e/ou "CT"; "magnetic ressonance imaging", "magnetic ressonance", "MRI", e/ou "MR"; e "positron emission tomography" e/ou "PET".

Apenas foram incluídos artigos que apresentavam dados não trabalhados, sendo excluídos artigos de revisão sem dados originais e casos clínicos. A base de dados dos autores na University of California foi analisada para possível inclusão dos dados.

Selecção de estudos

Foram analisados 1216 resumos para avaliar o preenchimento dos <u>critérios de inclusão</u>, que consistiam em:

1. Doentes com cancro colo-rectal ou outro GI, que potencialmente gerassem metástases hipointensas, como estômago ou esófago. Estes foram incluídos para aumentar as séries disponíveis. Foram excluídos cancros com metástases hiperintensas (ilhotas pancreáticas, vesícula, vias biliares, neuroendócrinos ou sarcomas) para evitar desvios a favor dos métodos que usam contraste IV.
2. Para dados apresentados por doente, a referência standard tinha que ser um achado histopatológico de pelo menos um local de metástases hepáticas ou um follow-up de 6 meses a 1 ano. Para os dados apresentados por lesão, a referência standard tinha que ser um achado histopatológico para todas as metástases hepáticas.
3. TC tinha que ser realizada com contraste IV, e a PET com FDG IV.
4. Interpretação das imagens tinha que ser realizada sem conhecimento dos achados patológicos.
5. Dados por doente tinham que permitir o cálculo de verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos. Dados por lesão tinham que permitir o cálculo de verdadeiros positivos e falsos negativos.
6. Dados não tinham sido publicados mais de uma vez.

Os <u>critérios de exclusão</u> foram os seguintes:

1. Os dados incluíam outros tumores, ou não eram apresentados separadamente quanto à sua origem.
2. Cancro primário não era especificado.
3. Não tinha sido utilizado contraste IV na TC.
4. Interpretação das imagens tinha sido realizada com conhecimento dos achados histopatológicos.
5. Faltava referência standard adequada.
6. Dados estavam incompletos.
7. Dados eram apresentados como caso clínico.
8. Dados eram publicados duas vezes (incluiu-se o estudo com maior número de doentes).

Dos 1260 resumos, 106 séries preencheram os critérios de inclusão e foram recuperadas. Quatro séries adicionais foram encontradas. Portanto, foram analisadas 110 séries publicadas e uma inédita.

Extracção de dados

Dois leitores recolheram de cada artigo os seguintes dados:

1. Autor e ano de publicação.
2. Tamanho da amostra (n.º de doentes, metástases e lesões hepáticas benignas).
3. Contexto do doente: estadiamento pré-terapêutico, estadiamento secundário antes da ressecção de metástases hepáticas, ou população mista.
4. Localização do tumor primário (colo-rectal, gástrico ou esofágico).
5. Modalidade de imagem: US, TC, RM, ou FDG-PET.
6. Técnica de imagem para US (c/ ou s/ Doppler), TC (helicoidal vs. não helicoidal, injecção lenta vs. injecção em bólus), RM (energia do campo, uso e tipo de contraste), e FDG-PET (quantidade de marcador administrado, tipo de análise de imagem).
7. Resultados congruentes verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos relativamente à presença de metástases hepáticas. Dados congruentes foram definidos como dados que eram apresentados sem erros grosseiros (e.g., números diferentes nas tabelas e no texto). Foi verificada a concordância entre a sensibilidade descrita no texto e a calculada com base nos valores das tabelas.
8. Estudo prospectivo / retrospectivo.
9. Estudo uni- / multimodalidade.
10. % de doentes sem dados histopatológicos mas com follow-up de acordo com a referência standard.
11. Período de follow-up.

Dados por lesão da base de dados dos autores

Foi revista a base de dados de 102 doentes submetidos a ressecção cirúrgica de metástases de cancro colo-rectal entre 1992 e 1999. Destes, 98 realizaram TC durante portografia arterial, 34 RM com gadolinium, 4 RM sem contraste, 2 RM com SPIO, e 1 RM com manganésio. Os sujeitos a TC durante portografia foram excluídos por ser um método invasivo. Métodos realizados em menos de 5 doentes foram excluídos para evitar erros aleatórios de amostra. Apenas os 34 doentes sujeitos a RM com gadolinium preenchiam aos critérios de inclusão.

Escalonamento das séries de dados

Uma classificação de 1 a 3 foi aplicada às séries publicadas, de acordo com a presença de critérios de inclusão claramente definidos (1 ponto), de critérios para a interpretação das imagens (1 ponto), e de congruência dos dados apresentados (1 ponto).

Análise estatística

A análise estatística foi executada usando SAS versão 8.2 (SAS Institute, Cary, NC) e *S*-plus (Insightful, Settle, Wash). Um teste [goodness-of-fit], baseado na análise do desvio para modelos lineares generalizados, foi usado para avaliar a adequação do uso de curvas ROC (receiver operating characteristic) para realizar a meta-análise. Já que os dados de todas as séries incluídas falharam no teste [goodness-of-fit], foram comparadas as sensibilidades dos diferentes métodos estratificando as especificidades em três categorias: <85%, 85%-95%, e ≥95%. Comparando as sensibilidades usando as especificidades estratificadas, foi avaliado o desempenho global dos métodos. Um inquérito junto de cirurgiões e oncologistas indicou que um método apenas é clinicamente útil se tiver especificidade >85%, pelo que foram repetidas as análises excluindo estudos com especificidade <85%.

Análise de covariáveis

Para determinar o impacto da heterogeneidade entre os vários estudos, foram avaliadas as seguintes covariáveis e a sua influência na sensibilidade analisada: ano de publicação, estudo prospectivo/retrospectivo, estudo uni-/multimodalidade, tipo de análise de dados (por lesão/por doente), classificação metodológica da qualidade, tipo de hospital (universitário/comunitário), país de origem, prevalência de metástases hepáticas, n.º de lesões por doente, contexto do doente, localização do tumor primário (colo-rectal, gástrico, esofágico), e período de follow-up. Uma análise de subgrupo comparou US / US-Doppler, TC helicoidal / TC não helicoidal, RM sem contraste / RM com gadolinium / SPIO, e FDG-PET c/ e s/ TC.

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa de literatura

Foram recuperadas 111 séries de 78 artigos e da base de dados dos autores. Preencheram os critérios de inclusão 54 séries (47%) de 32 artigos e da base de dados dos autores. Em 15 artigos, um único método era avaliado, vs. 18 nos quais mais de um método foi avaliado. Os dados eram apresentados por doente em 38 séries e por lesão em 16. As razões mais comuns de exclusão foram referência standard inadequada, dados incompletos, e/ou metástases de outros tumores primários.

Comparação de sensibilidades de técnicas de imagem não invasivas

As sensibilidades médias ponderadas de cada técnica de imagem não invasiva são apresentada na Tabela 3.

TABLE 3
Sensitivity of Noninvasive Imaging Techniques for the Detection of Hepatic Metastases in Patients with GI Tumors: Data Stratification by Specificity

Group	Total No. of Data Sets	US			CT			MR Imaging			PET		
		Sens	95% CI	No.	Sens	95% CI	No.	Sens	95% CI	No.	Sens	95% CI	No.
All data sets	54	0.66	0.54, 0.77	9*	0.70	0.63, 0.77	25*	0.73	0.61, 0.89	11*	0.90	0.82, 0.96	9
Stratification group†	39	0.65	0.49, 0.79	8*	0.79	0.59, 0.80	20*	0.80	0.58, 0.95	4	0.91	0.71, 0.99	7
Specificity <: 0.85	4	0.99	0.88, 1.00	1	0.70	0.10, 0.99	1	0.86	0.60, 0.99	2		ND	
Specificity 0.85–0.95	17	0.49	0.29, 0.69	2	0.77	0.65, 0.87	10	0.74	0.54, 0.90	2	0.85	0.66, 0.97	3
Specificity .> 0.95	18	0.64	0.46, 0.80	5	0.66	0.51, 0.80	9		ND		0.93	0.80, 0.99	4
Specificity ≥ 0.85	35	0.55	0.41, 0.68	7*	0.72	0.63, 0.80	19*	0.76	0.57, 0.91	2‡	0.90	0.80, 0.97	7

Note. Sens = mean weighted sensitivity, No. = number of included data sets, ND = no data.
* Significant difference of $P < .05$ when compared with PET.
† Data sets with reported sensitivity and specificity.
‡ Marginal significant difference of $P = .055$ when compared with PET.

A comparação das sensibilidades demonstrou diferenças significativas entre os métodos na globalidade das séries (*P* = .007), nos grupos de estratificação (*P* = .043), e no subgrupo com uma especificidade ≥85% (*P* = .007). Em todas as séries, a sensibilidade da FDG-PET era significativamente superior à de todas as outras modalidades, sem diferenças entre US, TC e RM. Nos grupos de estratificação, FDG-PET não era diferente de RM (*P* = .353) mas demonstrou maior sensibilidade do que US (*P* = .011) ou TC (*P* = .012).

No subgrupo com especificidade ≥85%, foi demonstrado que a sensibilidade da FDG-PET era significativamente superior às da US (*P* = .001) e da TC (*P* = .012). A diferença na sensibilidade tornou-se marginalmente significativa quando a FDG-PET foi comparada com a RM (*P* = .055).

Análise de covariáveis

A influência de cofactores na sensibilidade foi testada para o grupo de estratificação e para a subsérie com especificidade ≥85%. O tipo de análise de dados (por lesão / por doente) afectou significativamente a sensibilidade (*P* = .012), sendo mais baixas quando os resultados foram analisados por lesão (sensibilidade, 0,62) do que por doente (sensibilidade, 0.81). Esta diferença tornou-se marginalmente significativa para a subsérie de dados com uma especificidade de 85% ou superior (*P* = .062).

A comparação de TC não helicoidal / helicoidal ou entre RM sem contraste / com SPIO não mostrou diferenças na sensibilidade média ponderada. Não houve diferença significativa entre estudos nos quais a FDG-PET foi usada sozinha em comparação com aqueles em que foi usada em combinação com TC helicoidal. Todos os outros cofactores avaliados não tiveram influência na sensibilidade.

Na subsérie com especificidade ≥85%, observou-se um efeito significativo da prevalência de metástases no estudo (*P* = .018). A sensibilidade aumentou com a prevalência de metástases para todas as modalidades. Para prevalências equivalentes, diferenças significativas mantiveram-se entre técnicas de imagem (*P* = .027).

DISCUSSÃO

A análise das sensibilidades dos métodos de imagem nos subgrupos com especificidades estratificadas teve como objectivo identificar um método de imagem com alta sensibilidade e com uma taxa aceitável de falsos positivos, para limitar decisões terapêuticas inadequadas ou biópsias hepáticas desnecessárias. Neste contexto, se a FDG-PET for comparada com US, TC e RM, os resultados demonstram que a FDG-PET é o método mais sensível.

Um inconveniente major da PET é a falta de informação anatómica na área de captação. A decisão clínica requer confirmação da localização intra-hepática da lesão, do segmento hepático envolvido, e da relação com os vasos envolventes. Os resultados deste estudo sugerem que altos valores de sensibilidade são obtidos quando os resultados da FDG-PET são interpretados em conjunção com a TC.

Devido ao elevado custo, a FDG-PET não pode ser usada em todos os doentes com tumores GI. Um exame tem utilidade máxima quando a probabilidade pré-exame de doença se encontra entre 20%-50%. A prevalência de metástases hepáticas aquando do diagnóstico inicial para o cancro colo-rectal é de 20%-40%, para o esofágico 50%, e para o gástrico 12%. Em doentes com metástases hepáticas, a possibilidade de sobrevivência acrescida está usualmente limitada aos doentes com metástases de origem colo-rectal, sendo o fígado o primeiro local de metástases nesses doentes. O curso da doença no cancro gástrico ou esofágico é diferente devido à presença de outros locais de metastização quando as metástases hepáticas são identificadas. Portanto, a FDG-PET deve ser usada particularmente em doentes com cancro colo-rectal quando a ressecção hepática é uma hipótese. Park et al. compararam a custo-efectividade da TC com aquela da "estratégia TC + FDG-PET" combinada em doentes com cancro colo-rectal. Esta demonstrou ser custo-efectiva em doentes com níveis elevados de CEA candidatos a ressecção hepática. Vários autores descreveram o valor acrescido da FDG-PET em doentes com achados imagiológicos normais e níveis elevados de CEA após tratamento para cancro colo-rectal, com alteração da conduta terapêutica em 61%-94% destes doentes.

Uma vantagem teórica da PET é a possibilidade de detectar focos extra-hepáticos de doença metastática, como na detecção de invasão de gânglios linfáticos. No entanto, o seu papel ainda não foi estabelecido.

Uma limitação do estudo é a descrição incompleta dos métodos e resultados na literatura publicada, resultando num número relativamente pequeno de séries incluídas, particularmente para RM e PET. Descrição insuficiente dos métodos de estudo é particularmente evidente quando os artigos são publicados em literatura não radiológica. Estudos relativos à PET necessitavam de descrição detalhada da aquisição e análise da imagem.

Não foi encontrada explicação para o facto de mudanças na tecnologia ao longo dos últimos 15 anos não terem tido efeito significativo na sensibilidade de detecção de metástases hepáticas.

Devido à disponibilidade limitada e alto custo da FDG-PET, a opção por um método alternativo permanece relevante. Esta meta-análise estimou a sensibilidade da RM com contraste SPIO em 67%, representando uma alternativa para a abordagem por PET. O valor da RM com Mn-DPDP, não pôde ser avaliado nesta meta-análise, pois foram avaliados juntamente com carcinoma colo-rectal, cancro da mama e do pâncreas.

Os resultados da análise de covariáveis demonstraram uma sensibilidade significativamente menor dos estudos analisando resultados por lesão do que nos estudos analisando resultados por doente. A proporção de estudos analisando resultados por lesão era 73% (8 de 11) para RM, 21% (5 de 24) para TC, 22% (2 de 9) para PET, e 11% (1 de 9) para US. Portanto, devido à alta proporção de estudos de RM analisando os resultados por lesão, é provável que esta meta-análise subestime a sensibilidade da RM. Esta meta-análise também demonstrou que a sensibilidade para despistar metástases hepáticas aumenta com a prevalência de metástases na população em estudo. No entanto, perante uma prevalência equivalente de metástases hepáticas, diferenças na sensibilidade entre a PET e outras modalidades de imagem persistem.

Muitas instituições continuam a usar a TC durante portografia arterial, descrita como sendo o método invasivo mais sensível para a detecção de metástases hepáticas de cancro colo-rectal, com sensibilidade de 93% e taxa de falsos positivos de 25%. É, no entanto, uma técnica invasiva e não é prática para uso corrente. Além disso, uma taxa de falsos positivos de 25% é inaceitavelmente alta e necessita de cuidadoso exame do fígado com US intra-operatória. Resultados de um estudo demonstraram que a performance de radiologistas utilizando uma combinação de RM não contrastada, com gadolinium e com ferumoxide, eram similares à sua performance utilizando uma combinação de TC helicoidal com portografia arterial e TC bifásica com arteriografia hepática para a detecção de tumores hepáticos malignos, o que constitui um forte argumento para o uso de RM com contraste nestes doentes quando a PET não está disponível ou é considerada demasiado cara.

Em conclusão, a PET representa o método de imagem não invasivo mais sensível para a detecção de metástases hepáticas de cancros colo-rectais, gástricos e esofágicos com especificidade equivalente. Esta técnica pode ser particularmente útil em doentes com valores elevados de CEA e achados imagiológicos normais. Protocolos standardizados de aquisição e interpretação da imagem são necessários antes que este método promissor possa ser amplamente usado.