



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Sumário das Evidências e Recomendações sobre o uso  
do PET Scan no diagnóstico, estadiamento e  
restadiamento do câncer de pulmão pequenas células**

**Canoas, agosto de 2010**

## **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

### Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Michelle Lavinsky ([mlavinsky@terra.com.br](mailto:mlavinsky@terra.com.br))

Dra. Mariana Vargas Furtado,

Dr. Fernando H. Wolff, e Dr. Jonathas Stiff

### Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

### Médico Consultor – Oncologista

Dr. Jairo Lewgoy

### Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli ([pagnon@terra.com.br](mailto:pagnon@terra.com.br))

## **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

### **Junho 2010**

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

### **Julho 2010**

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

### **Agosto 2010**

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

### **Setembro 2010**

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso do PET Scan para o diagnóstico, estadiamento e restadiamento do câncer de pulmão pequenas células elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
  - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

#### **Níveis de Evidência:**

- |   |  |
|---|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas.  |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados. |
| C | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.  |

## **1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA: Tomografia com emissão de Positron (PET scan)**

O PET *scan* consiste em uma modalidade de exame de imagem usado para fornecer uma imagem tridimensional das alterações funcionais no organismo. O PET *scan* pode ser usado para rastrear a deposição de moléculas radioativas em determinados locais do corpo. O componente radiopaco mais comumente utilizado é o 2-[<sup>18</sup>F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). FDG é um análogo de glicose que se acumula em tecidos com alta atividade metabólica, como o tecido neoplásico. A captação do FDG também está aumentada em patologias benignas incluindo locais de inflamação, trauma e infecção<sup>1</sup>.

Exames híbridos - PET/TC- permitem a aquisição de informações obtidas com uso do PET e da TC (tomografia computadorizada) simultaneamente. Combinam informação funcional da PET com informações estruturais mais precisas da TC<sup>1</sup>.

O uso da PET *scan* no contexto do câncer de pulmão vem sendo proposto para a avaliação de nódulo pulmonar solitário (na caracterização de nódulo pulmonar ávido por FDG), no estadiamento do câncer de pulmão, no controle da resposta terapêutica e reestadiamento, no planejamento da radioterapia e na suspeita de recorrência.

Avaliações desta tecnologia em oncologia têm sido descritas pelo grupo consultores da UNIMED, entretanto é importante destacar que as evidências disponíveis, ou ausência das mesmas, são específicas para cada neoplasia e condição clínica. A indicação para uso do PET *scan* deve ser avaliado dentro do espectro de doenças específicas.

## **2. CONDIÇÃO CLÍNICA: Câncer de pulmão pequenas células**

Aproximadamente 20% dos novos casos diagnosticados de câncer de pulmão diagnosticados nos Estados Unidos são do tipo pequenas células. Esse tipo histológico se diferencia do tipo não-pequenas células, principalmente pelo seu comportamento biologicamente mais agressivo. O tempo de duplicação do volume do câncer de pulmão pequenas células é cerca de 33 dias, três vezes mais rápido do que a maioria dos cânceres de pulmão não pequenas células<sup>3</sup>.

O estadiamento exato desse tipo de tumor é importante para a decisão terapêutica. A cirurgia tem papel restrito no tratamento desse tumor, sendo que a maioria dos tumores são sensíveis a quimioterapia. Infelizmente a recorrência se desenvolve precocemente. Quando a extensão da doença é limitada, a radioterapia pode ser associada a quimioterapia.

A classificação é resumida em uma classificação binária: doença limitada (restrita a um hemitorax) e extensa (presença de metástase a distância)<sup>3</sup>. Ao contrário do câncer de

pulmão não-pequenas células, onde a presença de doença metastática pode alterar a indicação de cirurgia curativa, no câncer de pulmão de pequenas células, a terapia de escolha é quimioterapia, associado ou não com radioterapia.

O objetivo desta é revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado à realização de PET scan para o manejo dos pacientes com câncer de pulmão pequenas células.

## **RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DO PET SCAN NO ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO PEQUENAS CÉLULAS**

### **3. RESULTADOS**

- **Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais**
- AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality): Em 2006 foi publicada uma revisão sistemática sobre manejo do câncer de pulmão pequenas células. Uma das questões abordadas foi o papel do PET *scan* para a melhora da acurácia do estadiamento de pacientes com câncer de pulmão pequenas células comparado com outras técnicas incluindo TC ou RNM. Não foram localizados ensaios clínicos randomizados. Frente às evidências limitadas disponíveis os autores selecionaram seis estudos (n = 227) que estão detalhados na tabela a seguir. As evidências sugerem, exceto para a detecção de metástase cerebral, que o uso da PET *scan* associada ao estadiamento convencional parece ser mais sensível do que o estadiamento convencional isolado. Três estudos relataram elevada mudança no manejo do paciente atribuída ao uso da PET (28-59%). Entretanto, a qualidade dos estudos foi considerada fraca principalmente pela pobre padronização dos padrões de referência utilizados. O grau de incerteza sobre os padrões de referência na execução e interpretação dos resultados em todos os estudos incluídos impossibilita a valorização de seus resultados sobre a estimativa da acurácia diagnóstica e de estadiamento. A falta de informação sobre as modificações incorretas do estadiamento atribuídas a PET impossibilita a determinação da frequência em que as mudanças no manejo da doença, baseada nos resultados da PET, foram benéficas ou prejudiciais ao paciente. Os autores concluem que com as evidências disponíveis não é possível determinar se o uso da PET acrescenta valor ao estadiamento convencional para o câncer de pulmão de pequenas células.

- CADTH (Canadá – Governo Federal): Em 2010 foi publicada uma avaliação de tecnologia sobre uso de PET *scan* em oncologia<sup>4</sup>. Em relação ao câncer de pulmão pequenas células os autores identificaram 5 estudos (3 a 30 participantes em cada estudo) incluindo participantes com doença precoce e avançada. Esses estudos que relataram sensibilidade de 89% e especificidade de 100% foram incluídos em avaliação de tecnologia realizada em 2006 pela *Healthcare Research and Quality* (AHRQ) descrita acima. Em um dos estudos (n=120)<sup>20</sup> houve uma alta sensibilidade e especificidade (maior de 90%) para detecção de linfonodos e metástases a distância, exceto metástase cerebral. Nesse estudo o uso da PET *scan* resultou em um diagnóstico de doença extensa em 8% dos pacientes e reduziu o estágio para doença limitada em 3% dos pacientes. Os autores concluem que o uso da PET *scan* no câncer de pulmão pequenas células apresenta evidências insuficientes e não há conclusões a respeito do uso da PET *scan* para diagnóstico, estadiamento e detecção de metástases ou recorrência da doença.
- NICE (NHS - Inglaterra): em *guideline* publicado em 2005 não menciona o uso da PET *scan* para câncer de pulmão de pequenas células.
- HTA (*Health Technology Assesment*, Inglaterra): Localizada uma avaliação de tecnologia<sup>12</sup> sobre a efetividade clínica da PET *scan* em alguns tumores publicada em 2007 que atualizou o estudo publicado pelo NICE em 2005. No que diz respeito ao câncer de pulmão de pequenas células a avaliação de tecnologia cita uma revisão sistemática de 5 estudos que demonstrou sensibilidade de pelo menos 89% e especificidade de 100% para populações com doença limitada e extensa (Matchar 2004). Em 2004, Brink et al<sup>20</sup> em estudo com 120 pacientes (não contemplado no estudo do NICE) demonstrou sensibilidade e especificidade maior de 90% para a detecção de linfonodos e de metástases a distância, exceto as cerebrais. Os resultados da PET *scan* foram concordantes com os estudos de imagem convencional em 63% dos pacientes e para os casos discordantes as medidas da PET foram as corretas. A avaliação de tecnologia concluiu baseada no estudo de Brink, 2004<sup>20</sup> que a PET *scan* pode ter valor na detecção de metástases a distância que não foram identificados por outros métodos de imagem. Entretanto faltam evidências claras sobre a mudança no manejo e desfechos clínicos nesses pacientes.

### 3.1 Síntese dos principais estudos

ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Blum <sup>2</sup> , 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Série de casos (parcialmente prospectivo/retrospectiva);</li> <li>▪ População: pacientes com câncer pequenas células em estadiamento inicial (n=15) e reestadiamento (n=21);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sensibilidade para detecção de qualquer doença.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n=36</li> <li>▪ Sensibilidade 100% (IC 95% 90,3% a 100%)</li> <li>▪ Ausência de informação sobre outras propriedades do teste.</li> </ul>
Bradley <sup>3</sup> D, 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Série de casos prospectiva;</li> <li>▪ População: casos com doença diagnosticada e confirmada com estadiamento convencional completo;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sensibilidade para detecção de qualquer doença.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n = 24</li> <li>▪ Sensibilidade 100% (IC 95% 85,5% a 100%);</li> <li>▪ Ausência de informação sobre outras propriedades do teste.</li> </ul>
Brink <sup>4</sup> , 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Série de casos prospectiva</li> <li>▪ Objetivo: avaliar o impacto do uso da FDG-PET no estadiamento primário de pacientes com câncer de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Concordância entre estadiamentos;</li> <li>▪ Frequência de migração de estadiamento;</li> </ul>	<p>n = 120</p> <p><u>Detecção linfonodos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilidade: PET 100% vs 69,8% no estadiamento convencional;</li> <li>- Especificidade: PET 98,5% vs.93,8% no estadiamento</li> </ul>

	<p>pulmão pequenas células.</p> <p>▪ <u>População:</u> Pacientes consecutivos com doença confirmada histologicamente examinados com PET durante o estadiamento primário. Os resultados foram comparados com dados de pacientes submetidos a estadiamento convencional.</p>		<p>convencional;</p> <p><u>Detecção de metástases a distância (não cerebral):</u></p> <p>- Sensibilidade: PET 97,8% vs. 82,6% no estadiamento convencional;</p> <p>- Especificidade: PET 91,7% vs. 79,2% no estadiamento convencional;</p> <p><u>Detecção de metástases cerebral :</u></p> <p>- Sensibilidade: PET 46,2% vs. 100% no estadiamento convencional;</p> <p>- Especificidade: PET 97,4% vs. 100% no estadiamento convencional;</p> <p>▪ Discrepâncias ocorreram em 45 pacientes em 65 sítios. Em 45 sítios a PET estava correta, em 10 incorreta e em 8 não foi possível estabelecer esse dado.</p> <p>▪ 14/120 pacientes mudaram de estadiamento devido a PET.</p>
<p><i>Comentário:</i> Estudo acima apresenta importantes vieses de aferição que impossibilitam a valorização de seus resultados.</p>			
<p>Kamel<sup>5</sup>, 2003</p>	<p>▪ Série de casos prospectiva</p> <p>▪ <u>População:</u> Pacientes consecutivos com câncer pequenas células referidos a FDG-PET de corpo inteiro.</p>	<p>Sensibilidade</p>	<p>▪ Metástase cerebral: 50%;</p> <p>▪ Metástase a distância: 95,8% (78,9% a 100%);</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estadiamento inicial (n=24) e restadiamento após terapia (n=20), ambos (n=2).</li> </ul>		
--	---	--	--

Shen S <sup>6</sup> , 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Série de casos retrospectiva</li> <li>▪ População: pacientes com doença confirmada histologicamente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Concordância entre estadiamento convencional e com PET;</li> <li>▪ Mudança na conduta baseada nos resultados da PET <i>scan</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n = 25</li> <li>▪ Mudança no estadiamento em função do resultado da PET <i>scan</i>: 2 casos;</li> <li>▪ Mudança na conduta em 28,6% dos casos.</li> </ul>
Schumacher <sup>7</sup> , 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Série de casos (Não fica claro se os casos são retrospectivos)</li> <li>▪ População: pacientes com doença confirmada histologicamente, estadiamento primário (n=24), seguimento pós-tratamento (n=4), ambos (n=2).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Concordância entre estadiamento convencional e com PET <i>scan</i>;</li> <li>▪ Mudança na conduta baseada nos resultados da PET <i>scan</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n =30</li> <li>▪ Mudança no estadiamento em função do resultado da PET <i>scan</i>: 6 casos</li> </ul>
Vinjamuri M <sup>8</sup> , 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Série de casos retrospectiva;</li> <li>▪ n= 137 pacientes</li> <li>▪ 51 pacientes fizeram PET e CT na avaliação inicial de massa pulmonar;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Propriedades do teste diagnóstico;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sensibilidade da PET scan para malignidade: 100%;</li> <li>▪ 4% tiveram estadiamento corretamente mais avançado na PET;</li> <li>▪ 12% dos pacientes tiveram estadiamento considerado menos avançado na PET;</li> <li>▪ Sensibilidade de 45% para detecção de metástase cerebral;</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Os resultados da PET de 8 pacientes (16%) alteraram a conduta do manejo do paciente;</li> </ul>
Van Loon et al. <sup>8</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo prospectivo</li> <li>• N=60 patients</li> <li>• Comparação entre avaliação com PET e TC para terapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efeito da radiação na resposta tumoral</li> <li>• Recorrência linfonodos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irradiação nodal baseada em PET apresentou menos recorrência</li> <li>• Menor incidência de esofagite aguda</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo pequeno, com comparação histórica do percentual de recorrência nodal.</li> </ul>			
Yamamoto et al. <sup>9</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo prospectivo</li> <li>• N=12 pacientes</li> <li>• PET scan antes e depois do 1o. ciclo de quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da captação tumoral em 20%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 pacientes foram respondedores metabólicos</li> <li>• Relação com resposta avaliada pelo PET e prognóstico</li> </ul>

### 5.3 Benefícios Esperados

➤ **Acurácia do teste para estadiamento de câncer de pulmão pequenas células**

- Ausência de estudos disponíveis com qualidade metodológica comparando o estadiamento com PET *scan* e outras estratégias de estadiamento;
- Séries de casos com número reduzido de pacientes e problemas na aferição e interpretação dos resultados da PET *scan* sugeriram alta sensibilidade para detecção de metástases quando comparado ao estadiamento convencional, exceto para metástase cerebral. As limitações metodológicas tornam questionável a validade desses resultados.

➤ **Avaliação prognóstica**

- Alguns estudos demonstram que a resposta a quimioterapia avaliada por PET *scan* acrescenta informações prognóstica em relação a outros marcadores.

## 6. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

**As evidências disponíveis até o momento são escassas e metodologicamente limitadas para o uso do PET *scan* no diagnóstico, estadiamento e restadiamento do paciente com câncer de pulmão de pequenas células, não permitindo estimar se há benefício no seu uso. A possibilidade de prejuízo para o paciente por condutas equivocadas tomadas a partir da realização do exame não pode ser afastada.**

## 6. REFERÊNCIAS

1. Mujoomdar M, Moulton K, Nkansah E. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010.
2. Blum R, MacManus MP, Rischin D, et al. Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(2):164-71.
3. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, et al. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3248-54.
4. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Dec;31(12):1614-20. Epub 2004 Jul 17.
5. Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, et al. Whole-body (18)F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2003;44(12):1911-7.
6. Schumacher T, Brink I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(4):483-8.
7. Shen YY, Shiau YC, Wang JJ, et al. Whole-body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in primary staging small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2002; 22(2B):1257-64.
8. Vinjamuri M, Craig M, Campbell-Fontaine A et al. Can positron emission tomography be used as a staging tool for small-cell lung cancer? *Clin Lung Cancer*. 2008 Jan;9(1):30-4.
9. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(2):329-36.
10. Yamamoto Y, Kameyama R, Murota M, Bandoh S, Ishii T, Nishiyama Y. Early assessment of therapeutic response using FDG PET in small cell lung cancer. *Mol Imaging Biol*. 2009 Nov-Dec;11(6):467-72