



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em
Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações sobre o
uso do PET Scan para diagnóstico, estadiamento
de linfonodos regionais e avaliação de recorrência
e reestadiamento no câncer de cabeça e pescoço**

Canoas, outubro de 2010

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Sumário das Evidências e Recomendações sobre o uso do PET Scan para diagnóstico, estadiamento de linfonodos regionais e avaliação de recorrência e reestadiamento no câncer de cabeça e pescoço

Revisores e Consultores: Fernando H. Wolff, Michelle Lavinsky, Jonathas Stiff, Mariana V. Furtado, Luis E. Rohde, Carísi A. Polanczyk, Jairo Lewgoy.

Coordenador da Câmara Técnica: Alexandre Pagocelli

Data da Revisão: Dezembro-2010

SUMÁRIO DA INFORMAÇÃO

Objetivo: Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso da PET scan para diagnóstico, estadiamento de linfonodos regionais e reestadiamento e avaliação de recorrência no câncer de cabeça e pescoço

Introdução:

1. Tomografia com emissão de Póstron (PET scan)

A PET scan consiste em uma modalidade de exame de imagem usado para fornecer uma imagem tridimensional das alterações funcionais no organismo. A Pet Scan vem sendo usado para a investigação de alguns tipos de tumores.

2. Câncer de Cabeça e Pescoço

Refere a um grupo de malignidades do trato aerodigestivo superior que inclui a cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe e laringe.

Sumário de Evidências

O papel da Pet Scan no DIAGNÓSTICO de tumor de cabeça e pescoço

Mortalidade

- Ausência de estudos que comparem mortalidade, sobrevida livre de doença e/ou qualidade de vida ou outros desfechos clínicos entre pacientes submetidos ao diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço usando o PET scan vs. outros métodos diagnósticos.

Propriedades do PET scan para diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço

- Valores de sensibilidade semelhantes para PET scan e TC/RNM ;
- Especificidade possivelmente mais elevada para PET scan quando comparada a TC/RNM;
- TC/RNM fornecem informações anatômicas importantes que não são substituídas pela realização do PET scan.
- Resultados embasados em pequeno número de estudos com limitações metodológicas.

Pet Scan para o ESTADIAMENTO de linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço

Mortalidade e sobrevida livre de doença

- Não há evidências disponíveis que indiquem que a realização de PET scan no estadiamento de linfonodos regionais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço modifique a mortalidade e/ou sobrevida livre de doença;

Impacto em desfechos clínicos

- Não há evidências disponíveis que demonstrem que o uso do PET scan no estadiamento de linfonodos regionais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço modifique desfechos clínicos;
- Dois estudos relataram modificação na conduta baseados nos resultados do PET scan variando de 14 a 34% dos casos.

Deteção de metástases regionais

- Estudos demonstraram sensibilidade de 79% e especificidade de 86% para a detecção de metástases cervicais;
- Em pacientes com pescoço clinicamente negativo, a sensibilidade do PET scan foi de 50%, significativamente menor do que biópsia de linfonodo sentinela.
- Quando comparado com a TC ou RNM, a sensibilidade e especificidade do PET scan foi não foi significativamente superior para o diagnóstico de metástase regional;
 - Baseado no resultado de metanálise com 1236 pacientes que comparou o PET scan com outras modalidades diagnósticas.

Pet Scan para avaliação de RECORRÊNCIA e REESTADIAMENTO no câncer de cabeça e pescoço

Mortalidade e sobrevida livre de doença

- Não há evidências disponíveis que demonstrem que a realização de PET scan para avaliação de recorrência ou reestadiamento modifique a mortalidade e/ou sobrevida livre de doença;

Impacto em desfechos clínicos

- Não há evidências disponíveis que demonstrem que o uso do PET *scan* na avaliação de recorrência e restadiamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço modifique desfechos clínicos;

Propriedades diagnósticas do PET *scan*

- A PET *scan* apresentou valores de sensibilidade e especificidade de cerca de 80% e 90% , respectivamente . Foi mais acurado do que a TC ou RNM em estudos com limitações metodológicas.
- Alguns estudos com pequeno número de pacientes relataram mudanças na conduta com base nos resultados do PET *scan*.

Interpretação e Recomendações

1. Não há evidências de que a introdução da PET *scan* na avaliação diagnóstica de câncer de cabeça e pescoço se traduza em benefício clínico (redução de mortalidade, aumento de sobrevida livre de doença, melhora de qualidade de vida) para os pacientes em avaliação diagnóstica para essa patologia.
2. A PET *scan* demonstrou ser um teste com baixa sensibilidade para detecção de metástases cervicais em pacientes com pescoço clinicamente negativo. Nas demais situações de estadiamento de linfonodos regionais, não apresentou superioridade quando comparado a outras modalidades diagnósticas.
3. Não há evidências na literatura de que o uso de PET *scan* para a avaliação de recorrência e reestadiamento de tumores de cabeça e pescoço se traduza em benefício clínico (redução de mortalidade, aumento de sobrevida livre de doença, melhora de qualidade de vida) para os pacientes.
4. O impacto das potenciais mudanças determinadas pela realização da PET *scan* em pacientes com câncer de cabeça e pescoço não foi até o momento avaliado. Sendo assim, considerando a ausência de evidências científicas robustas até o momento de que o uso do PET *scan* possa acrescentar benefício clínico aos pacientes desencorajamos a sua incorporação no contexto de avaliação diagnóstica, estadiamento de linfonodos regionais, e reestadiamento e avaliação de recorrência no câncer de cabeça e pescoço.

Os consultores recomendam revisão desta recomendação após a publicação de novos estudos sobre o assunto.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Michelle Lavinsky (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)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Setembro 2010

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

Setembro 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.

Outubro 2010

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

Outubro 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 diagnóstico, estadiamento e avaliação de recorrência câncer de cabeça e pescoço 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)
 - Health Technology Assessment (HTA)
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 Póstron (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-[¹⁸F] 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 infecção².

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 TC².

2. CONDIÇÃO CLÍNICA: CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

O câncer de cabeça e pescoço é o oitavo mais comum e se refere a um grupo de malignidades do trato aerodigestivo superior que inclui a cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe e laringe³.

Foram demonstradas associações fortes entre neoplasia de cabeça e pescoço e fatores ambientais como o tabagismo e uso de álcool, substâncias químicas e vírus. Os sintomas associados com a patologia variam dependendo da localização da lesão, podendo incluir dor ou lesão que não cicatriza em algumas semanas, dificuldade na deglutição, dificuldade na respiração ou fala³.

Além da extensão e localização do tumor primário, a presença de linfonodos cervicais comprometidos é o indicador prognóstico mais importante em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. A incidência de metástase linfonodal depende principalmente do tamanho e localização do tumor primário, variando de 1% no T1 glótico a até 80% nos tumores de nasofaringe. A palpação cervical para detecção de linfonodos cervical é falha, apresentando falsos negativos em 5 a 44% e falsos positivos entre 13 e 25%³.

A recorrência ou doença residual no sítio primário ou em linfonodos ocorre em até 50% dos pacientes com carcinoma epidermóide avançado de cabeça e pescoço. A maioria das recorrências locais ocorre nos primeiros dois anos de tratamento. A identificação precoce de doença residual ou recorrente pode proporcionar uma intervenção precoce com vistas a um potencial incremento na sobrevida.

3. RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DO PET SCAN NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

3.1 **OBJETIVO:** Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso do PET *scan* no diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço.

3.2. Resultados da busca da literatura

3.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- HTA (Health Technology Assessment, Inglaterra): A HTA² publicou uma avaliação de tecnologia sobre a efetividade clínica do PET *scan* em oncologia em 2007. Entre os resultados referentes ao diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço os autores concluíram com base nos resultados de uma revisão sistemática de quatro estudos³ e um estudo primário adicional⁵, que o PET *scan* apresentou maior especificidade e sensibilidade do que a TC associado à RNM. A sensibilidade do PET *scan* variou de 85 a 95%, comparado com 67 a 88% com a TC e RNM. A especificidade do PET *scan* variou de 80 a 100% vs. 45 a 75% com a TC e RNM. Os autores concluíram que a TC e RNM são necessárias para localização anatômica, mas o PET *scan* pode ter um valor adicional no diagnóstico primário de câncer de cabeça e pescoço. Os autores encontraram alguma evidência de mudança no manejo do paciente usando o PET *scan*. Não há documentação clara na literatura, mas sugere-se que a realização do PET *scan* possa reduzir o número de panendoscopias e biópsias múltiplas.
- CADTH (Canadá – Governo Federal): Foi localizada uma avaliação de tecnologia sobre uso de PET *scan* em oncologia publicada em 2010¹. Os autores citam o estudo realizado pela HTA. Descrevem também os resultados da revisão sistemática de Fletcher et al.⁴ que avaliou o papel do PET *scan* na oncologia com objetivo de desenvolver recomendações do seu uso para vários tipos de câncer, incluindo os de cabeça e pescoço. As evidências sobre diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço foram obtidas da mesma revisão sistemática descrita pelo HTA em 2007³ de qualidade metodológica considerada limitada. A revisão identificada incluiu quatro estudos que compararam o uso da PET *scan* vs. TC ou RNM para

caracterizar o carcinoma epidermóide. Não foram incluídos ensaios clínicos randomizados e o tamanho da amostra dos estudos não foi descrita claramente. A sensibilidade e especificidade apresentaram média de 85% e 67%, respectivamente. Os valores de sensibilidade da TC e RNM foram comparáveis ao do PET *scan* ($p = 0,46$), sendo que o último apresentou valores de especificidade mais elevados do que a TC e RNM ($p = 0,06$). Os autores⁴ concluíram que as evidências disponíveis são insuficientes para embasar o uso rotineiro do PET *scan* associado à TC/RNM na avaliação diagnóstica do tumor primário de cabeça e pescoço.

- National Institute for Clinical Excellence (NICE) – Não foram localizadas avaliações específicas.
- Biblioteca Cochrane - Não foram localizadas avaliações específicas.
- Estudos comparados - Não foram localizados estudos comparados publicados após a publicação das avaliações de tecnologias citadas anteriormente.

3.2.2 Síntese dos estudos selecionados: DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

ESTUDO (autor, ano)	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS AFERIDOS	RESULTADOS (IC 95% ou valor P)
Vermeersch H, 2003 ³	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão sistemática • Estudos comparados publicados entre 1989 e 2003 • 4 estudos incluídos • PET vs. TC/RNM 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade e Especificidade para o diagnóstico primário de câncer de cabeça e pescoço; 	<p>- Sensibilidade PET: variação de 85% a 95% vs. TC/RNM variação de 67% a 88% p = 0,46</p> <p>- Especificidade PET: variação de 67% a 100% vs. TC/RNM variação de 44% a 75% p = 0,06</p> <p>- Os autores comentam que apesar de valores semelhantes de sensibilidade e especificidade, os achados da TC/RNM são insubstituíveis a determinação precisa da extensão do tumor às estruturas adjacentes, auxiliando na decisão de viabilidade de tratamento cirúrgico.</p>
<p><u>Comentário:</u> A revisão sistemática apresenta limitações metodológicas que limitam a valorização de seus resultados. Não há descrição do delineamento, número de indivíduos e outras informações metodológicas dos estudos incluídos. Os autores comentam que houve uma grande variação dos métodos utilizados para aferir a presença ou ausência de doença o que impediu a realização de uma metaanálise.</p>			

4. RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DO PET SCAN NO ESTADIAMENTO DE LINFONODOS REGIONAIS NO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

4.1 **OBJETIVO:** Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso da PET scan no estadiamento dos linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço.

4.2 Resultados da busca da literatura: ESTADIAMENTO DE LINFONODOS REGIONAIS NO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

4.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- **HTA (Health Technology Assessment, Inglaterra):** A avaliação de tecnologia publicada em 2007 identificou três revisões sistemáticas^{3, 6, 7} e doze estudos adicionais⁸⁻¹⁹ sobre o uso do PET scan no estadiamento de linfonodos regionais. Quatro estudos⁸⁻¹¹ em pacientes com pescoços clinicamente negativos (N0) demonstraram que a sensibilidade do PET scan foi significativamente menor do que a da biópsia de linfonodo sentinela. Oito estudos com diferentes populações ou estágios de doença não especificados demonstraram que o PET scan isolado ou associado à TC apresentou sensibilidade de aproximadamente 80% e especificidade variando de 80 a 97%. Esses resultados foram comparáveis ou melhores do que a TC ou RNM na maioria dos estudos. Os autores ainda relatam que há pouca evidência documentando alteração no manejo dos pacientes, mas um estudo primário demonstrou que PET associado à biópsia de linfonodo sentinela reduziu o número de esvaziamentos cervicais, excluindo 45 casos de 62 comparado com 35 de 62 casos com a TC.
- **CADTH (Canadá – Governo Federal):** Os autores fazem referência ao estudo da HTA² o qual identificou que o PET scan apresentou menor sensibilidade do que a biópsia do linfonodo sentinela em casos com linfonodos clinicamente negativos. Nos demais estágios, a acurácia do PET scan foi comparável ou maior do que a TC ou RNM na maioria dos estudos.

4.2.2 Síntese de estudos não incluídos nas duas revisões sistemáticas citadas:
ESTADIAMENTO DE LINFONODOS REGIONAIS NO CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO

ESTUDOS (autor, ano)	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS AFERIDOS	RESULTADOS (IC 95% ou valor P)
Kyzas, 2008 ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Metaanálise; • Estudos incluídos: estudos comparados publicados até 2007; • PET <i>scan</i> na detecção de metástase linfonodal no estadiamento inicial em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço; • 32 estudos incluídos (n=1236 pacientes); <ul style="list-style-type: none"> - 10 estudos (n=311) com pacientes com N0; - 19 estudos com populações mistas (N0 e linfonodos positivos); - 13 estudos prospectivos; 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade (S) • Especificidade (E) • <i>Likehood Ratio</i> (LR) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade PET <i>scan</i> = 79% (IC 95%: 72% a 85%) ; - Especificidade PET <i>scan</i>= 86% (IC 95%: 83% a 89%) - LR positiva = 5,8 (IC 95%: 4,59 a 7,42). - LR negativa = 0,24 (IC 95%: 0,17 a 0,33). <p><u>Entre os pacientes N0</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade PET <i>scan</i>= 50% (IC 95%: 37 a 63%); - Especificidade PET <i>scan</i>= 87% (IC 95%: 76% a 93%). <p><u>Em estudos que comparados com outros métodos (24 estudos)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PET <i>scan</i> vs. TC * S = 82% vs. 74% E = 86% vs. 76% • PET <i>scan</i> vs. RNM* S = 78% vs. 78% E = 80% vs. 85% • PET <i>scan</i> vs. TC e RNM (4 estudos) – sem diferença estatística • PET <i>scan</i> vs. punção por agulha fina guiada por ecografia – sem diferença estatística <p>Os autores comentam que o PET <i>scan</i> foi uma boa ferramenta na avaliação pré-tratamento de pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, mas ainda não detecta doença na metade dos pacientes com metástase cervical e pescoço clinicamente negativo.</p>

Comentário:

- O estudo acima descrito apresenta metodologia, coleta de dados e apresentação de resultados adequados.

* Os intervalos de confiança das medidas de sensibilidade e especificidade do PET *scan* para o diagnóstico de metástase cervical se sobrepõem aos da TC e RNM, o que limita a valorização dos resultados.

- Os autores concluem que não há evidências sólidas para embasar o uso clínico rotineiro do PET *scan* na avaliação pré-tratamento dos linfonodos cervicais, incluindo em pacientes com pescoço clinicamente negativo.

<p>Lonneux M, 2010²¹</p>	<ul style="list-style-type: none">▪ Estudo multicêntrico, prospectivo;▪ Europa;▪ 233 pacientes com diagnóstico recente de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço e sem tratamento;▪ Estadiamento convencional vs. estadiamento convencional + PET <i>scan</i> de corpo inteiro	<ul style="list-style-type: none">▪ Mudanças no estadiamento TNM;▪ Padrão-ouro: desfechos clínicos e histopatologia;	<ul style="list-style-type: none">▪ Estadiamento convencional e PET <i>scan</i> foram discordantes em 43% dos casos (100/233):- O estadiamento com PET <i>scan</i> foi:<ul style="list-style-type: none">- acurado em 47 pacientes;- incorreto em 13 pacientes;- TNM ficou indeterminado em 40 pacientes;▪ O acréscimo do PET <i>scan</i> de corpo inteiro alterou o plano terapêutico em 32 pacientes (14%).
<p>▪ Scott AM, 2008²²</p>	<ul style="list-style-type: none">▪ Estudo multicêntrico; Série de casos prospectiva;▪ Austrália;▪ 71 pacientes com câncer de cabeça e pescoço ainda sem tratamento realizaram PET <i>scan</i>;▪ Seguimento 12 meses.	<ul style="list-style-type: none">▪ Incidência de mudança na conduta terapêutica devido aos achados do PET <i>scan</i>;▪ Evolução clínica em 12 meses;▪ Desfechos clínicos.	<ul style="list-style-type: none">▪ Mudança na conduta terapêutica em 34% dos pacientes (IC 95%: 23% a 45%) ;▪ Sobrevida livre de doença aos 12 meses:<ul style="list-style-type: none">- 4 dos 4 pacientes classificados como tratamento paliativo vs. 20 dos 60 pacientes classificados como tratamento curativo apresentaram progressão da doença (p = 0,017).- A detecção de lesões adicionais pelo PET <i>scan</i> não apresentou associação significativa com sobrevida livre de doença (p = 0,06).

5. RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DO PET SCAN NA AVALIAÇÃO DE RECORRÊNCIA E RESTADIAMENTO NO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

5.1 OBJETIVO: Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso do PET *scan* na avaliação de recorrência e restadiamento do câncer de cabeça e pescoço.

5.2 Resultados da busca da literatura: AVALIAÇÃO DE RECORRÊNCIA E RESTADIAMENTO

5.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- HTA (Health Technology Assessment, Inglaterra):

A revisão da HTA de 2007² identificou duas revisões sistemáticas^{3,6} e sete estudos primários adicionais²⁴⁻³¹ avaliando o uso do PET *scan* no reestadiamento e avaliação de recorrência de tumores de cabeça e pescoço.

A revisão sistemática de Vermeersch et al³ incluiu 15 estudos comparados encontrou sensibilidade e especificidade de aproximadamente 80% e 90% respectivamente, o que parece um pouco mais acurado do que a TC ou RNM nessa situação, mas houve pobre padronização dos grupos dos pacientes comparativos e padrões de referência.

Outra revisão sistemática³² descreveu acurácia semelhante à TC e RNM e oito estudos demonstraram alguma evidência de mudança no manejo do paciente pelo uso do PET *scan*. A evidência considerada mais forte foi a de detecção de metástase à distância em sete de 22 pacientes³². A maioria das outras mudanças estiveram associadas à realização de outros testes diagnósticos subsequentes e foram pobremente documentadas, sem relação clara com melhora em desfechos clínicos.

- CADTH (Canadá – Governo Federal): Na avaliação de tecnologia publicada em abril de 2010¹ os autores citam os achados da avaliação da HTA² sugerindo que o PET *scan* possa ser mais acurado que a TC ou RNM nessa situação. Também acrescentam os resultados da revisão sistemática publicada em 2008 por Brouwer et al³³ sobre a acurácia diagnóstica do PET *scan* para a avaliação de recorrência em câncer de laringe. A revisão incluiu oito estudos (n=191), dos quais cinco foram prospectivos e em três estudos o desenho não era claro. A

qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada e variou entre os estudos. A sensibilidade e especificidade foram de 89% (IC 95% 80% a 94%) e 74% (IC 95% de 64% a 83%), respectivamente. Os autores concluíram que a acurácia diagnóstica do PET *scan* parecer ser promissora, mas que ensaios clínicos randomizados são necessários para definir o papel do PET *scan* no manejo do câncer de laringe.

5.2.2 Síntese de estudos não incluídos nas duas revisões sistemáticas citadas:

AVALIAÇÃO DE RECORRÊNCIA E RESTADIAMENTO

ESTUDOS (autor, ano)	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS AFERIDOS	RESULTADOS (IC 95% ou valor P)
Pigarron JAP, 2007 ³⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisão sistemática e metaanálise; ▪ Busca na literatura de 1987 a 2007; ▪ Estudos para aferição da acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> na suspeita de recorrência de câncer de cabeça e pescoço. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidade; ▪ Especificidade; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 19 estudos incluídos (n=666) ▪ Sensibilidade 94%; ▪ Especificidade 80%;
Isles MG, 2008 ³⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisão sistemática e metanálise; ▪ Estudos prospectivos e retrospectivos; ▪ PET <i>scan</i> na detecção de doença residual ou recorrente em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço tratados por radioterapia ou quimioterapia; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidade; ▪ Especificidade; ▪ Valores preditivos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 27 estudos (n=1871); ▪ Sensibilidade 94% (IC 95%: 87-97%); ▪ Especificidade 82% (IC 95%: 76-86%); ▪ Valor preditivo positivo: 75% (IC 95%: 68-82%); ▪ Valor preditivo negativo: 95% (IC 92-97%); <p>A sensibilidade foi maior nos exames realizados após 10 semanas ou mais após o tratamento.</p>

6. Benefícios Esperados

6.1 Uso do Pet Scan para o DIAGNÓSTICO de câncer de cabeça e pescoço

➤ Mortalidade

- Ausência de estudos que comparem mortalidade, sobrevida livre de doença e/ou qualidade de vida ou outros desfechos clínicos entre pacientes submetidos ao diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço usando o PET *scan* vs. outros métodos diagnósticos.

➤ Propriedades do PET *scan* para diagnóstico

- Valores de sensibilidade semelhantes para PET *scan* e TC/RNM ;
- Especificidade possivelmente mais elevada para PET *scan* quando comparada a TC/RNM;
 - TC/RNM fornecem informações anatômicas importantes que não são substituídas pela realização do PET *scan*.
 - Resultados baseado em pequeno número de estudos com limitações metodológicas.

6.2 Uso do Pet Scan para o ESTADIAMENTO de linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço

➤ Mortalidade e sobrevida livre de doença

- Não há evidências disponíveis de que a realização de PET *scan* no estadiamento de linfonodos regionais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço modifique a mortalidade e/ou sobrevida livre de doença;

➤ Impacto em desfechos clínicos

- Não há evidências disponíveis que demonstrem que o uso do PET *scan* no estadiamento de linfonodos regionais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço modifique desfechos clínicos;
- Dois estudos relataram modificação na conduta baseados nos resultados do PET *scan* variando de 14 a 34% dos casos.

➤ Detecção de metástases regionais

- Estudos demonstraram sensibilidade de 79% e especificidade de 86% para a detecção de metástases cervicais;
- Em pacientes com pescoço clinicamente negativo, a sensibilidade do PET *scan* foi de 50%, significativamente menor do que biópsia de linfonodo sentinela.

- Quando comparado com a TC ou RNM, a sensibilidade e especificidade do PET *scan* não foi significativamente superior para o diagnóstico de metástase regional;
 - Baseado no resultado de metanálise²⁰ com 1236 pacientes que comparou o PET *scan* com outras modalidades diagnósticas, demonstrando diferenças na sensibilidade e especificidade com intervalos de confiança não significativos ou sobrepostos.

6.3 O uso do Pet Scan para avaliação de RECORRÊNCIA e REESTADIAMENTO no câncer de cabeça e pescoço

➤ Mortalidade e sobrevida livre de doença

- Não há evidências disponíveis que demonstrem que a realização de PET *scan* para avaliação de recorrência ou reestadiamento modifique a mortalidade e/ou sobrevida livre de doença;

➤ Impacto em desfechos clínicos

- Não há evidências disponíveis que demonstrem que o uso do PET *scan* na avaliação de recorrência e restadiamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço modifique desfechos clínicos;

➤ Propriedades diagnósticas do PET *scan*

- A PET *scan* apresentou valores de sensibilidade e especificidade de cerca de 80% e 90% , respectivamente . Foi mais acurado do que a TC ou RNM em estudos com limitações metodológicas.
- Alguns estudos com pequeno número de pacientes relataram mudanças na conduta com base nos resultados do PET *scan*.

7. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

1. Não há evidências de que a introdução do PET *scan* na avaliação diagnóstica de câncer de cabeça e pescoço se traduza em benefício clínico (redução de mortalidade, aumento de sobrevida livre de doença, melhora de qualidade de vida) para os pacientes em avaliação diagnóstica para essa patologia.
2. A PET *scan* demonstrou ser um teste com baixa sensibilidade para detecção de metástases cervicais em pacientes com pescoço clinicamente negativo. Nas demais situações de estadiamento de linfonodos regionais, não apresentou superioridade quando comparado a outras modalidades diagnósticas.
3. Não há evidências na literatura de que o uso de PET *scan* para a avaliação de recorrência e reestadiamento de tumores de cabeça e pescoço se traduza em benefício clínico (redução de mortalidade, aumento de sobrevida livre de doença, melhora de qualidade de vida) para os pacientes.
4. O impacto das potenciais mudanças determinadas pela realização da PET *scan* em pacientes com câncer de cabeça e pescoço não foi até o momento avaliado. Sendo assim, considerando a ausência de evidências científicas robustas até o momento de que o uso da PET *scan* possa acrescentar benefício clínico aos pacientes desencorajamos a sua incorporação no contexto de avaliação diagnóstica, estadiamento de linfonodos regionais, e reestadiamento e avaliação de recorrência no câncer de cabeça e pescoço.

Os consultores recomendam revisão desta recomendação após a publicação de novos estudos sobre o assunto.

Estudos clínicos estão em andamento para avaliar uso PET scan nesta condição:

- A Prospective Cohort Study to Determine the Sensitivity of PET in Detecting Metastatic Cancer in Neck Lymph Nodes in Patients with Squamous Cell Head and Neck Cancer Managed with Primary Radiation Therapy (PET PREVENT Study). - Canada

- A trial looking at the treatment of local cancer spread in head and neck cancers
– NHS, Inglaterra (conclusão para 2012).

REFERÊNCIAS

1. Mujoomdar M, Moulton K, Nkansah E. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010.
2. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess* 2007;11(44).
3. Vermeersch H, Loose D, Ham H et al. Nuclear medicine imaging for assessment of primary and recurrent head and neck carcinoma using routinely available tracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1689-1700.
4. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP et al. Recommendations on the use of 18 F-FDG PET in Oncology. *J Nucl Med* 2008; 49:480-508.
5. Khan N, Oriuchi N, Ninomiya H et al. Positron emission tomographic imaging with 11C-choline in differential diagnosis of head and neck tumors: comparison with 18F-FDG PET. *Ann Nucl Med* 2004;18:409–17.
6. Goerres GW, Mosna-Firlejczyk K, Steurer J et al. Assessment of clinical utility of 18F-FDG PET in patients with head and neck cancer: a probability analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:562–71.
7. Blue Cross Blue Shield Technology Evaluation Center. FDG positron emission tomography in head and neck cancer. TEC Assessments. Vol. 15, No. 4. Chicago, IL: Blue Cross Blue Shield Association; 2000.
8. Brouwer J, de Bree R, Comans EF ET al. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDGPET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261:479–83.
9. Civantos FJ, Gomez C, Duque C ET al. Goodwin WJ, Weed DT, et al. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck* 2003;25:1–9.
10. Hyde NC, Prvulovich E, Newman L et al. A new approach to pre-treatment assessment of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma: the role of sentinel node biopsy and positron emission tomography. *Oral Oncol* 2003;39:350–60.
11. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M et al. Is there a role for positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002;24:345–9.

12. Kovacs AF, Dobert N, Gaa J et al. Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2004; **22**:3973–80.
13. Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F *et al.* Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2003;**113**:888–91.
14. Bruschini P, Giorgetti A, Bruschini L et al. Positron emission tomography (PET) in the staging of head neck cancer: comparison between PET and CT. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003;**23**:446–53.
15. Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 2005;**184**:1326–31.
16. Ng SH, Yen TC, Liao CT et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med* 2005;**46**:1136–43.
17. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B et al. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDGPET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; **129**:1173–8.
18. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;**61**:129–36.
19. Yen TC, Chang JT, Ng SH et al. Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with 18F-FDG PET: comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. *J Nucl Med* 2005;**46**:775–81
20. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D et al. 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Evaluate Cervical Node Metastases in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;**100**: 712 – 720.
21. Lonneux M, Hamoir M, Reychler H et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1;**28**(7):1190-5.
22. Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D et al. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with head and neck cancer:

- results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med*. 2008 Oct;49(10):1593-600.
23. Ng SH, Chan SC, Yen TC et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jan;36(1):12-22.
 24. Dresel S, Schwenzer K, Brinkbaumer K *et al.* [F-18]FDG imaging of head and neck tumors: comparison of hybrid PET, dedicated PET and CT [German]. *Nucl Med (Stuttg)* 2001;40:172-8.
 25. Conessa C, Herve S, Foehrenbach H et al. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:628-35.
 26. Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:590-5.
 27. Kunkel M, Forster GJ, Reichert TE et al. Detection of recurrent oral squamous cell carcinoma by [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: implications for prognosis and patient management. *Cancer* 2003;98:2257-65.
 28. Yao M, Graham MM, Hoffman HT *et al.* The role of postradiation therapy FDG PET in prediction of necessity for post-radiation therapy neck dissection in locally advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1001-10.
 29. Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F et al. Positron emission tomography in the early followup of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:105-9.
 30. Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after chemo) radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck* 2005;27:175-81.
 31. Ware RE, Matthews JP, Hicks RJ et al. Usefulness of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with a residual structural abnormality after definitive treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004;26:1008-17.
 32. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [Part 2(ii)]. Canberra: MSAC;2001.

33. Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS et al. Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck*. 2008 Jul;30(7):889-97.
34. Pingarrón JAP, Martín MNC, Bolton RCD et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET in Suspected Recurrent Head and Neck Cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59(4):190-7.
35. Isles, MG, McConkey, C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin. Otolaryngol*. 2008, 33, 210–222.