



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em
Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações
para a utilização de Tomografia por Emissão
de Pósitrons (PET) na avaliação de resposta
ao tratamento de Linfomas**

Porto Alegre, novembro de 2010

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Mariana Vargas Furtado (mvargasfurtadol@gmail.com),

Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dr. Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor Especialista

Dr. Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber

Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Março-2010

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

Agosto/setembro-2010

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

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

Outubro-2010

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.

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

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

Novembro-2010

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.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed RS. Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Sumário das Evidências e Recomendações para a utilização de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) na avaliação de resposta ao tratamento de Linfomas

Revisores e Consultores: Mariana Furtado, Fernando H. Wolff, Michelle Lavinsky, Jonathas Stiff, Luis E. Rohde, Carísi Polanczyk, Alexandre Pagnocelli

Data da Revisão: Setembro-2010

SUMÁRIO DA INFORMAÇÃO

Objetivo: Avaliar se há evidências que embasem a utilização de PET durante terapêutica, quando comparado a outros exames diagnósticos.

Introdução:

Linfomas são tumores sólidos do sistema imune, podendo ser classificados como Linfoma de Hodgkin e Linfoma não-Hodgkin. Os linfomas podem apresentar-se de forma indolente ou agressiva. O comportamento destas neoplasias varia de acordo com o tipo, sítio da doença, volume do tumor e condição de saúde paciente. Assim, a terapêutica pode ter papel curativo, ou de prolongar a sobrevida ou apenas aliviar sintomas.

O diagnóstico e estadiamento acurados do linfoma são essenciais para determinar o prognóstico do paciente e planejar a terapêutica. Exames de imagem têm sido utilizados durante a terapia como guia de estratégia terapêutica.

A quimioterapia intensa, geralmente combinada à imunoterapia utilizando anticorpos monoclonais e radioterapia são geralmente empregadas em linfomas agressivos, aumentando os riscos de toxicidade aos pacientes. Por estas razões, é desejável tratar os pacientes com a terapêutica menos tóxica possível e que ao mesmo tempo atinja uma remissão completa e duradoura. A introdução da terapia adaptada à resposta tem sido avaliada e empregada, com resultados limitados utilizando as técnicas de imagem convencionais

Sumário das evidências:

Não há ensaios clínicos que comparem a tomografia computadorizada com PET na avaliação de manejo terapêutico.

Diversos estudos observacionais analisaram o emprego do PET para avaliação na fase inicial do tratamento, após os primeiros ciclos de quimioterapia e antes da indicação de transplante de medula. Os resultados apontam que o PET pode ser preditivo de desfecho clínico. Entretanto, não há evidências de que a esta estratégia esteja associada na prática a qualquer modificação terapêutica (tanto intensificação quanto redução de terapia).

Recomendações:

1. O emprego do PET para avaliação da resposta terapêutica inicial de pacientes com linfoma possui valor prognóstico, podendo identificar aqueles pacientes com maior probabilidade de sobrevida livre de progressão da doença.

(Nível de Evidência B)

2. O momento da realização do PET durante a terapia varia entre os estudos, tendo sido realizado após primeiro, segundo ou terceiro ciclos de quimioterapia.

(Nível de Evidência B)

3. O emprego do PET para avaliação de resposta ao transplante de células tronco hematopoiéticas em pacientes com linfomas agressivos pode identificar aqueles pacientes com maior probabilidade de sobrevida livre de progressão da doença.

(Nível de Evidência B)

4. Não há evidências robustas de que o PET possua melhor acurácia prognóstica na avaliação da resposta inicial ao tratamento e ao transplante de células tronco hematopoiéticas quando comparado a outros exames de imagem.

5. Apesar de valor prognóstico definido, não há estudos que avaliem diferentes estratégias terapêuticas baseadas no resultado do PET (PET como modificador de conduta). Ensaios clínicos randomizados são necessários para definirmos o papel clínico do PET neste contexto, não estando recomendado em nenhum tipo de linfoma até o momento.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes à utilização de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) na avaliação de resposta ao tratamento de Linfomas, 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

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é um método diagnóstico capaz de gerar imagens tridimensionais de alterações funcionais do corpo. A aquisição de imagens é realizada após a administração de um marcador radioativo (radiofármaco), mais comumente o 18F-fluorodeoxiglicose (18F-FDG), um análogo da glicose marcada com flúor-18. O flúor-18 emite pósitrons, partículas que sofrem aniquilação e emitem radiação gama detectada por um aparelho (PET – Figura 1). As imagens tomográficas obtidas refletem a taxa metabólica das células. O alto metabolismo de glicose, ou seja, grande captação de 18F-FDG é observada em diversas neoplasias e por alguns processos inflamatórios. Os linfomas apresentam boa avidéz pelo marcador 18F-FDG. A Figura 2 ilustra as imagens geradas pela tomografia computadorizada (TC), pelo FDG-PET e pela fusão das duas modalidades (FDG-PET/TC). [1, 2]



Figura 1. Aparelho dedicado à aquisição de imagens – *full ring PET scanners*.

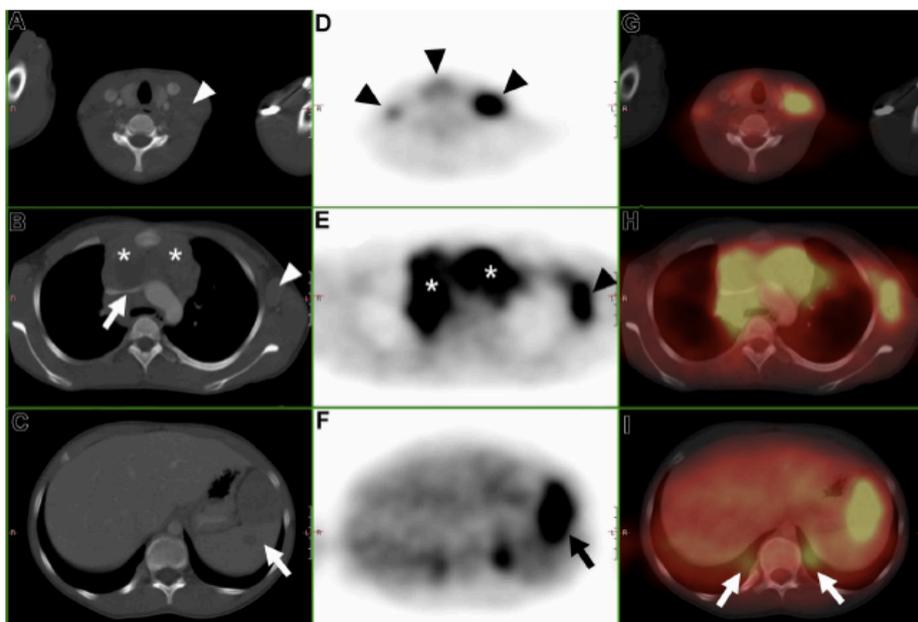


Figura 2. Imagens de uma paciente com doença de Hodgking. (A-C) Imagens axiais de TC, as setas apontam as lesões. (D-F) Imagens axiais do PET mostrando captação patológica do FDG, as setas indicam as lesões. (G-I) Imagens da fusão dos dois métodos PET/TC, as setas indicam a excreção renal normal do FDG.

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

Linfomas são tumores sólidos do sistema linfático, classificados com base em seus aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genéticos e clínicos. São responsáveis por 5 a 6% dos casos de todas as neoplasias nos Estados Unidos, sendo o quinto tumor mais freqüente na população americana. Podem ser divididos em duas categorias principais: Linfoma de Hodgkin (DH), quando são identificadas células de Reed-Sternberg, e não-Hodgkin (LNH) que podem ser ainda classificados como de células B, de células T e NK e anaplásicos. Entre os linfomas não-Hodgkin o mais comum é o linfoma difuso de grandes células B, seguido do linfoma folicular. [3]

Os linfomas podem apresentar-se de forma indolente ou agressiva. O comportamento destas neoplasias varia de acordo com o tipo, sítio da doença, volume do tumor e condição de saúde do paciente. Assim, a terapêutica pode ter papel curativo, ou de prolongar a sobrevida, ou apenas aliviar sintomas. [3]

3. TÉCNICA ATUAL E ALTERNATIVA

O diagnóstico e estadiamento acurados do linfoma são essenciais para determinar o prognóstico do paciente e planejar a terapêutica. O diagnóstico deve ser realizado através de avaliação medular, biópsia de algum sítio da doença e a extensão da doença (estadiamento) determinada por um método de imagem. Além disso, o conhecimento dos sítios envolvidos no momento do diagnóstico permite o acurado re-estadiamento ao final da terapêutica e a documentação da remissão completa. Exames de imagem também têm sido utilizados durante a terapia como guia de estratégia terapêutica [3].

A quimioterapia intensa, geralmente combinada à imunoterapia utilizando anticorpos monoclonais e radioterapia são geralmente empregadas em linfomas agressivos, aumentando os riscos de toxicidade aos pacientes. Por estas razões, é desejável tratar os pacientes com a terapêutica menos tóxica possível e que ao mesmo tempo atinja uma remissão completa e duradoura. Este objetivo pode ser atingido limitando o número de ciclos de quimioterapia ao ótimo número para cada paciente individualmente e restringindo o uso de radioterapia aos pacientes com maior probabilidade de benefício. Por outro lado, a identificação precoce de pacientes com doença mais resistente permite ampliar a terapêutica para altas doses de quimioterapia e indicar transplante de células tronco hematopoiéticas o mais cedo possível. A introdução da terapia adaptada à resposta tem sido avaliada e empregada, com resultados limitados utilizando as técnicas de imagem convencionais. O primeiro exame de imagem a ser utilizado com este objetivo foi a tomografia computadorizada (TC), tendo sido definido como resposta ao tratamento modificações nas dimensões das lesões ao longo do tratamento. Entretanto, uma parcela dos pacientes submetidos à avaliação com TC é categorizada como apresentando remissão completa inconclusiva, ou seja, possui uma redução da massa do tumor > 75% ou possui uma massa residual que permanece estável por pelo menos 1 mês, e apenas uma biópsia subsequente pode definir se a massa residual contém ou não doença ativa. Além disso, a TC é limitada em identificar doença ativa em nódulos de tamanho normal, por possuir limitação na avaliação funcional do tumor. Neste contexto, a medicina nuclear complementa os dados anatômicos permitindo a caracterização funcional e metabólica dos tecidos, tendo sido empregada como método para avaliar a resposta ao tratamento. As duas técnicas podem ser utilizadas de forma integrada em aparelhos específicos que combinam o PET à TC. [2, 4]

4. RECOMENDAÇÃO QUANTO A UTILIZAÇÃO TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET) NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO DE LINFOMAS.

.1 Objetivo

Avaliar se há evidências que embasem a utilização de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) durante terapêutica, quando comparado a outros exames diagnósticos.

A avaliação das evidências para a utilização de PET para diagnóstico e estadiamento / re-estadiamento de Linfomas foi descrita em um segundo documento.

.2 Resultados

.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- Health Technology Assessment - HTA (Inglaterra): Revisão da efetividade clínica da tomografia por emissão de pósitrons em câncer selecionados. Publicado em outubro de 2007. [4]
- CADTH (Canadá – Governo Federal): Tomografia por emissão de pósitrons em oncologia: uma revisão sistemática da efetividade clínica e indicações para uso. Publicada em abril de 2010. [2]
- Diretriz de Sociedades Americanas: painel de especialistas multidisciplinar (oncologistas, hematologistas, radiologistas e especialistas em medicina nuclear) realizado pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica, Sociedade Americana de Medicina Nuclear, Colégio Americano de Radiologia, Sociedade Americana de Câncer, Blue Cross and Blue Shield Association (BCBSA) e Sociedade Americana para Radioterapia e Oncologia. Recomendações para o uso de 18F-FDG PET na oncologia. Publicado em março de 2008. [5]

Outras avaliações de tecnologia foram identificadas em nossa revisão, entretanto não serão descritas por serem anteriores as descritas nesta recomendação. [6, 7]

Avaliação HTA: realizou revisão sistemática com busca até agosto de 2005. Foram identificados 9 estudos que empregaram o PET para avaliar a resposta terapêutica de linfomas, na maioria realizado após o terceiro ciclo de quimioterapia. Concluem que o PET, utilizado neste contexto, pode ser preditivo de desfecho. Entretanto, não há evidências de que a esta estratégia esteja associada na prática a qualquer modificação terapêutica (tanto intensificação quanto redução de terapia).

Avaliação CADTH: realizou revisão sistemática com busca até dezembro de 2008. Inclui avaliações de tecnologia em saúde e revisões sistemáticas. Concluem que o emprego de PET para fins de monitorização do tratamento pode ser útil, mas não há evidências de que está estratégia modifique o manejo do paciente.

Diretriz de Sociedades Americanas: elaborado por um painel de especialistas que realizou uma revisão sistemática da literatura com busca até março de 2006. O documento incluiu 5 revisões sistemáticas que avaliaram de 4 – 20 estudos. A

qualidade geral da evidência foi determinada baixa e a qualidade das revisões incluídas de baixa a alta. Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados. A heterogeneidade da evidência foi qualificada como o principal problema da revisão sistemática, tornando não factível a compilação de dados. O painel de especialistas concordou com a maioria das revisões sistemáticas publicadas previamente de que melhores evidências sobre o tema são necessárias. Concluem que os resultados do PET podem permitir um planejamento terapêutico mais apropriado para cada nível de doença, permitindo, em consequência, um melhor desfecho ao paciente. [5]

.2.2 Resultados da busca da literatura: síntese dos estudos metodologicamente mais adequados

Estudos que avaliaram o PET para definir manejo terapêutico durante a quimioterapia de linfomas

Revisões Sistemáticas / Meta-análises			
PET na avaliação de resposta terapêutica			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Hutchings, 2004	Revisão sistemática N = 7 estudos População: pacientes com DH e LNH Indicação do exame: resposta inicial ao tratamento	Valor prognóstico: preditor de desfecho: falha no tratamento	A investigação no início do tratamento com PET mostrou ter valor preditivo de desfecho, entretanto, resultados falsos positivos e negativos foram observados. Resultados demonstrados na Tabela 1
Comentários: revisão realizada até dezembro de 2003. Não houve restrição da língua de publicação			

Tabela 1. Revisão sistemática Hutchings 2004: resultados dos 5 estudos que avaliaram PET na determinação de resposta inicial ao tratamento.

Estudo, ano	Quimioterapia antes do PET	Pacientes N	PET positivo		PET negativo		Seguimento meses
			Total	Falha de tratamento	Total	Falha de tratamento	
Hoeskstra, 1993	1 – 2 ciclos	13 DH / 13 LNH	10	7 (70%)	16	1 (6%)	6 - 20
Mikhaeel, 2000	2 – 4 ciclos	23 LNH	8	7 (88%)	15	0 (0%)	7 - 56
Spaepen, 2002	3 – 4 ciclos	70 LNH	33	33 (100%)	37	6 (16%)	2 - 62
Jerusalem, 2000	2 -3 ciclos	28 LNH	5	5 (100%)	23	7 (30%)	4 - 46
Kostakoglu, 2002	1 ciclo	13 DH / 17 LNH	15	13 (87%)	15	2 (13%)	5 - 24

DH = doença de Hodgkin; LNH = linfoma não Hodgkin

Estudos com PET na avaliação de resposta terapêutica			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Markova, 2009 [8]	Coorte prospectiva N = 50 pacientes População: pacientes com diagnóstico de DH em estágio clínico IIB com massa mediastinal grande ou doença extranodal, III ou IV Indicação do exame: resposta terapêutica após 4 ciclos de quimioterapia Seguimento: mediana de 25 meses	Acurácia do exame – predição de progressão da doença	14 pacientes tiveram resultado do PET positivo e 36 pacientes negativo; 2 dos 14 pacientes com PET positivo tiveram progressão da doença ou falha terapêutica; Não foi observada progressão da doença ou falha terapêutica nos pacientes com PET negativo;
Comentários: pacientes incluídos de janeiro de 2004 a março 2005. Tratamento recebido de acordo com protocolo do German Hodgkin Study Group.			
Hutchings, 2006 [9]	Coorte prospectiva N = 77 pacientes População: pacientes com diagnóstico de DH Indicação do exame: resposta terapêutica após 2 ciclos de quimioterapia Seguimento: mediana de 23 meses	Acurácia do exame – predição de falha terapêutica e progressão da doença	16 pacientes tiveram resultado do PET positivo e 61 pacientes negativo; 11 dos 16 pacientes com PET positivo tiveram progressão da doença e 2 morreram; 3 dos 61 pacientes com PET negativo tiveram progressão da doença e todos estavam vivos ao final do seguimento; Análise de sobrevida mostrou associação forte entre o PET precoce e sobrevida geral e sobrevida livre de progressão da doença;
Comentários: a avaliação com PET foi repetida ao final do tratamento.			
Haioun, 2005 [10]	Coorte prospectiva N = 90 pacientes População: pacientes com diagnóstico de linfoma agressivo Indicação do exame: resposta terapêutica após 2 ciclos de quimioterapia Seguimento: até final da terapêutica – 4 ciclos	Valor prognóstico	36 pacientes tiveram resultado do PET positivo e 54 pacientes negativo; Após completar a terapia, 83% dos pacientes com PET inicial negativo (após 2 ciclos) apresentaram remissão completa, comparado a 58% dos pacientes com PET positivo; A estimativa de sobrevida livre de progressão da doença em 2 anos foi maior no grupo de PET negativo (82%) quando comparada ao grupo de PET positivo (43%) (p<0,001), assim como a estimativa de sobrevida geral, PET negativo (90%) quando comparada ao grupo de PET positivo (61%) (p=0,006)

Estudos com PET na avaliação de resposta terapêutica			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Hutchings, 2005 [11]	Coorte prospectiva N = 85 pacientes População: pacientes com diagnóstico de DH Indicação do exame: resposta terapêutica após 2 - 3 ciclos de quimioterapia Seguimento: mediana de 3,3 anos	Valor prognóstico	13 pacientes tiveram resultado do PET positivo e 63 pacientes negativo e 9 apresentavam massa residual mínima; 9 com PET positivo tiveram progressão da doença e 2 morreram; 3 com PET negativo e 1 com massa residual mínima tiveram progressão da doença; Análise de sobrevida mostrou associação forte entre o PET precoce e sobrevida geral e sobrevida livre de progressão da doença, independente de outros fatores de risco; Todos os pacientes com PET positivo apresentaram reincidência da doença em 2 anos;
Mikhaeel, 2005 [12]	Coorte prospectiva N = 121 pacientes População: pacientes com diagnóstico de LNH Indicação do exame: resposta terapêutica após 2 - 3 ciclos de quimioterapia	Valor prognóstico	52 pacientes tiveram resultado do PET positivo e 50 pacientes negativo e 19 apresentavam massa residual mínima; A taxa de sobrevida estimada em 5 anos foi de 88% nos pacientes com PET negativo, 59,3% nos pacientes com massa residual e 16,2% nos pacientes com PET positivo; Análise de sobrevida mostrou associação forte entre o PET precoce e sobrevida geral e sobrevida livre de progressão da doença, independente de outros fatores de risco;
Torizuka, 2004 [13]	Coorte prospectiva N = 20 pacientes População: 3pacientes com diagnóstico de DH e 17 com LNH agressivo Indicação do exame: resposta terapêutica após 1 - 2 ciclos de quimioterapia Seguimento de 24 meses	Acurácia do exame – sobrevida livre de progressão da doença	Dos 20 pacientes, 10 apresentaram remissão completa ao final do tratamento e 10 não responderam à quimioterapia Entre os 10 respondedores, 4 permaneceram em remissão após acompanhamento de 24 – 34 meses, enquanto os outros 6 apresentaram recorrência da doença em 8 – 16 meses O PET realizado no início do tratamento apresentou sensibilidade de 87,5%, especificidade de 50% e acurácia de 80% em predizer sobrevida livre de progressão em 24 meses

Estudos comparando PET com Cintilografia com Galio 67 na avaliação de resposta terapêutica			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Zijlstra, 2003 [14]	Coorte prospectiva N = 26 pacientes População: pacientes com diagnóstico de LNH Indicação do exame: resposta terapêutica após 2 ciclos de quimioterapia Comparação: PET vs cintilografia com Gálio 67 (Ga67). Os exames eram avaliados por 4 radiologistas independentes, cegos para o exame em comparação, diagnóstico e seguimento do paciente	Avaliação de resposta terapêutica	11 dos 26 pacientes permaneceram livres de progressão da doença em um seguimento médio de 25 ± 5 meses, 14 pacientes apresentaram recorrência da doença e 1 faleceu de câncer de pulmão; A variação interobservador foi maior quando avaliado a Ga67 do que na avaliação do PET; 64% dos pacientes com PET negativo permaneceram livres de progressão da doença vs 50% dos pacientes com Ga67 negativo; 25% dos pacientes com PET positivo permaneceram livres de progressão da doença vs 42% dos pacientes com Ga67 negativo;

PET na avaliação de resposta ao transplante de medula			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Poulou, 2010 [15]	Revisão sistemática e Meta-análise N = 16 estudos População: pacientes com diagnóstico de linfoma Indicação do exame: valor prognóstico do PET pré-transplante de medula	Sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida geral	De maneira geral, os estudos apresentaram heterogeneidade; 7 estudos foram incluídos na análise de sobrevida livre de progressão da doença (heterogeneidade não significativa): Pacientes com PET positivo apresentaram pior prognóstico: HR 3,23 (IC95% 2,14-4,87); 6 estudos foram incluídos na análise de sobrevida geral (heterogeneidade não significativa): Pacientes com PET positivo apresentaram pior prognóstico: HR 4,53 (IC95% 2,50-8,22);
Comentário: estudos incluídos até abril de 2009			

DH = doença de Hodgkin; LNH = linfoma não-Hodgkin

Tabela 2. Revisão sistemática Poulou 2010: resultados dos 16 estudos que avaliaram PET como preditor prognóstico pré-transplante de medula óssea

Estudo, ano	Tipo de estudo	Linfoma (n pacientes)	PET positivo	PET negativo	PET positivo vs PET negativo		Acurácia PET
					Sobrevida livre de progressão da doença	Sobrevida geral	
Becherer, 2002 [16]	Coorte retrospectiva (seguimento 12 meses)	LNH (10) DH (6)	11	5	18% vs 100%	55% vs 100%	
Cremerius, 2002 [17]	Coorte prospectiva	LNH (24)	7	15	Redução média de 9 meses do PET positivo em relação ao PET negativo	43 % vs 87%	Sensibilidade: 55% Especificidade: 91% VPP: 86% VPN: 67%
Spaepen, 2003 [18]	Coorte retrospectiva	LNH (41) DH (19)	30	30	14,4 vs 36,1 meses	55% vs 100% em 2 anos	
Filmont, 2003 [19]	Coorte retrospectiva Seguimento médio de 13,3 meses	LNH (14) DH (6)	12	8	Melhor sobrevida nos pacientes com PET negativo em relação ao PET positivo (p=0,003)		7 de 8 eram verdadeiros negativos 11 de 12 eram verdadeiros positivos VPN = 88% VPP =92% Acurácia preditiva do PET de 90% vs 58% da TC
Schot, 2003 [20]	Coorte prospectiva	LNH (33) DH (13)	31	15	32% vs 62% em 2 anos (P=0,048) Pacientes com redução <90% da intensidade do PET: RR 2,85 (IC95% 1,15–7,05)		
Schot, 2006 [21]	Coorte prospectiva	LNH (28) DH (11)			0% vs 60% em 2 anos		
Svoboda, 2006 [22]	Coorte retrospectiva	LNH (31) DH (19)	18	32	5 vs 19 meses		
Schot, 2007 [23]	Estudo multicêntrico prospectivo	LNH (78) DH (23)	28	73			
Jabbour, 2007 [24]	Coorte prospectiva	DH (64)			23% vs 69 em 3 anos	58% vs 87% em 3 anos	
Filmont, 2007 [25]	Coorte prospectiva Avaliação com PET/TC híbrido	LNH (50) DH (10)	16	44		53% vs 92% em 1 ano	
Bishu, 2007 [26]	Coorte retrospectiva	LNH folicular (16)	4	11			
Yoshimi, 2008 [27]	Coorte retrospectiva	LNH (13) DH (14)	3	11	0% vs 29,3%	90,9% em pacientes com PET positivo	
Crocchiolo, 2008 [28]	Coorte retrospectiva	LNH (39) DH (14)	16	37	55% vs 79% em 3 anos	55% vs 90% em 5 anos	
Alousi, 2008 [29]	Coorte retrospectiva	LNH (184)	29	136	10% vs 46% em 6 anos		
Derenzini, 2008 [30]	Coorte prospectiva	LNH (72)	24	48	34,7% vs 87,2%	66,6% vs 93,7%	
Hoppe, 2009 [31]	Coorte retrospectiva	LNH (83)	18	65	HR 2,44	HR 4,98	

DH = doença de Hodgkin; LNH = linfoma não-Hodgkin

Figura 3. Meta-análise de Poulos 2010: sobrevida livre de progressão da doença

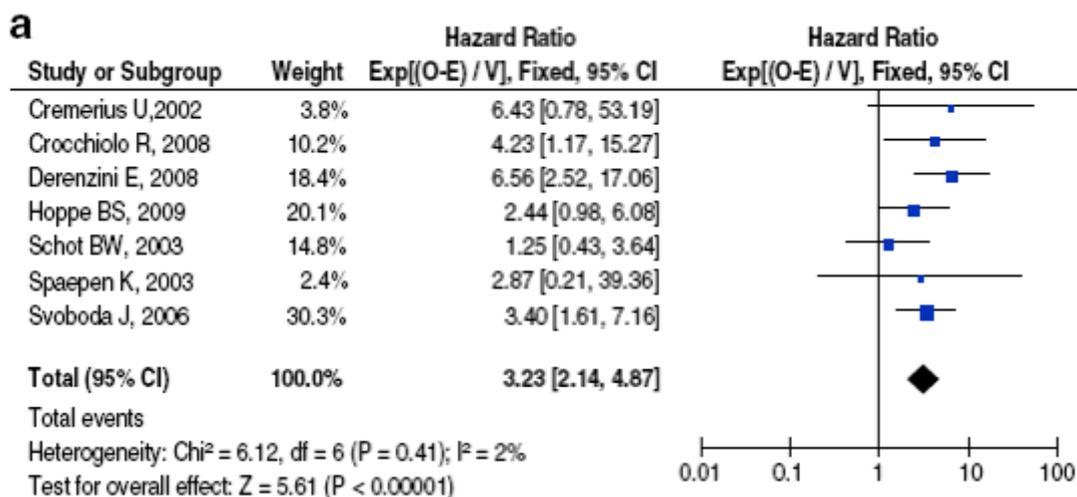
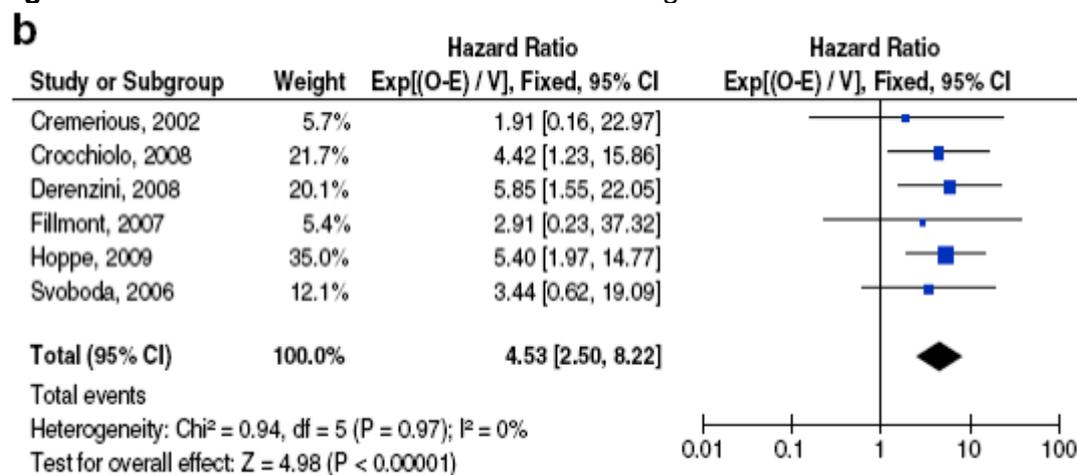


Figura 4. Meta-análise de Poulos 2010: sobrevida geral



5. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÃO

1. O emprego do PET para avaliação da resposta terapêutica inicial de pacientes com linfoma possui valor prognóstico, podendo identificar aqueles pacientes com maior probabilidade de sobrevida livre de progressão da doença.

(Nível de Evidência B)

2. O momento da realização do PET durante a terapia varia entre os estudos, tendo sido realizado após primeiro, segundo ou terceiro ciclos de quimioterapia.

(Nível de Evidência B)

3. O emprego do PET para avaliação de resposta ao transplante de células tronco hematopoiéticas em pacientes com linfomas agressivos pode identificar aqueles pacientes com maior probabilidade de sobrevida livre de progressão da doença.

(Nível de Evidência B)

4. Não há evidências robustas de que o PET possua melhor acurácia prognóstica na avaliação da resposta inicial ao tratamento e ao transplante de células tronco hematopoiéticas quando comparado a outros exames de imagem

5. Apesar de valor prognóstico definido, não há estudos que avaliem diferentes estratégias terapêuticas baseadas no resultado do PET (PET como modificador de conduta). Ensaios clínicos randomizados são necessários para definirmos o papel clínico do PET neste contexto, não estando recomendado em nenhum tipo de linfoma até o momento.

Ensaios clínicos sobre tema estão em andamento. Reforçamos assim a importância de reavaliação constante da incorporação de tecnologias. A atualização da presente recomendação será realizada assim que resultados disponíveis.

Referências:

1. Sapienza, M.T., M.M.S. Marone, and C.S. Chiattono, *Contribuição da Medicina Nuclear para Avaliação dos Linfomas*. Rev Bras Hematol Hemoter, 2001. **23**(2): p. 79-92.
2. Mujoomdar, M., K. Moulton, and E. Nkansah, *Positron Emission Tomography (PET) in oncology: a systematic review of clinical effectiveness and indications for use*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2010.
3. Bierman, P.J., N. Harris, and J.O. Armitage, *Non-Hodgkin's Lymphomas*, in *Cecil medicine*, S. Elsevier, Editor. 2008. p. 1408-1419.
4. Facey, K., et al., *Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaginig in selected cancers*. Health Technology Assessment - HTA, 2007. **11**(44).
5. Fletcher, J.W., et al., *Recomendations on the use of 18F-FDG PET in oncology*. J Nucl Med, 2008. **49**: p. 480-508.
6. Garfinkel, S., *Health Technology Assessment of Positron Emission Tomography (PET) in Oncology - A Systematic Review*. Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES, 2004.
7. *Positron emission tomography [Part 2 (ii)]*. Medical Services Advisory Comitte - MASC, 2001.
8. Markova, J., et al., *FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value*. Ann Oncol, 2009. **20**(7): p. 1270-4.
9. Hutchings, M., et al., *FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma*. Blood, 2006. **107**(1): p. 52-9.
10. Haioun, C., et al., *[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome*. Blood, 2005. **106**(4): p. 1376-81.
11. Hutchings, M., et al., *Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma*. Ann Oncol, 2005. **16**(7): p. 1160-8.
12. Mikhaeel, N.G., et al., *FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma*. Ann Oncol, 2005. **16**(9): p. 1514-23.
13. Torizuka, T., et al., *Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **31**(1): p. 22-8.
14. Zijlstra, J.M., et al., *18FDG positron emission tomography versus 67Ga scintigraphy as prognostic test during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma*. Br J Haematol, 2003. **123**(3): p. 454-62.
15. Poulou, L.S., L. Thanos, and P.D. Ziakas, *Unifying the predictive value of pretransplant FDG PET in patients with lymphoma: a review and meta-analysis of published trials*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. **37**(1): p. 156-62.
16. Becherer, A., et al., *Positron emission tomography with [18F]2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation*. Leukemia, 2002. **16**(2): p. 260-7.
17. Cremerius, U., et al., *Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma*. Bone Marrow Transplant, 2002. **30**(2): p. 103-11.
18. Spaepen, K., et al., *Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation*. Blood, 2003. **102**(1): p. 53-9.
19. Filmont, J.E., et al., *Value of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with aggressive*

- lymphoma prior to and after autologous stem-cell transplantation*. Chest, 2003. **124**(2): p. 608-13.
20. Schot, B., et al., *Predictive value of early 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in chemosensitive relapsed lymphoma*. Br J Haematol, 2003. **123**(2): p. 282-7.
 21. Schot, B.W., et al., *The role of serial pre-transplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma*. Haematologica, 2006. **91**(4): p. 490-5.
 22. Svoboda, J., et al., *Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2006. **38**(3): p. 211-6.
 23. Schot, B.W., et al., *Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma*. Blood, 2007. **109**(2): p. 486-91.
 24. Jabbour, E., et al., *Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma*. Cancer, 2007. **109**(12): p. 2481-9.
 25. Filmont, J.E., et al., *The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation*. Cancer, 2007. **110**(6): p. 1361-9.
 26. Bishu, S., et al., *F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography in the assessment of peripheral T-cell lymphomas*. Leuk Lymphoma, 2007. **48**(8): p. 1531-8.
 27. Yoshimi, A., et al., *Conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma may overcome the poor prognosis associated with a positive FDG-PET scan before transplantation*. Am J Hematol, 2008. **83**(6): p. 477-81.
 28. Crocchiolo, R., et al., *Pre-transplant 18FDG-PET predicts outcome in lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation*. Leuk Lymphoma, 2008. **49**(4): p. 727-33.
 29. Alousi, A.M., et al., *Disease staging with positron emission tomography or gallium scanning and use of rituximab predict outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation*. Br J Haematol, 2008. **142**(5): p. 786-92.
 30. Derenzini, E., et al., *Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma*. Cancer, 2008. **113**(9): p. 2496-503.
 31. Hoppe, B.S., et al., *The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma*. Bone Marrow Transplant, 2009. **43**(12): p. 941-8.