



**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 de nódulo
pulmonar solitário**

Canoas, junho de 2010

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

Abril 2010

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

Mai 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.

Junho 2010

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

Junho 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 de nódulo pulmonar solitário 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 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 infecção¹.

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 TC¹.

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 re-estadiamento, no planejamento da radioterapia e na suspeita de recorrência. Tendo em vista as diferenças dos tipos histológicos esses aspectos serão abordados de forma separada em câncer de pequenas células e não pequenas células.

1. CONDIÇÕES CLÍNICAS:

1.1. Nódulo Pulmonar Solitário (NPS)

Nódulo pulmonar solitário é uma apresentação freqüente do câncer de pulmão. Em estudos de rastreamento envolvendo indivíduos em alto risco para câncer de pulmão, a prevalência de NPS variou de 8% a 51%. Geralmente é um achado acidental em radiografias ou tomografia de tórax. As causas malignas mais comuns de NPS incluem câncer de pulmão, tumores carcinóides e metástases pulmonares. Entre as causas benignas estão os granulomas infecciosos, hamartomas, abscesso pulmonar, vasculite (como na Granulomatose de Wegner)².

3. RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DO PET SCAN NA AVALIAÇÃO DE NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO

3.1 OBJETIVO:

Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso da PET *scan* na avaliação do nódulo pulmonar solitário.

3.2 RESULTADOS

3.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- CADTH (Canadá – Governo Federal): uma avaliação sobre uso de PET *scan* em oncologia 2010¹. Em relação à avaliação do nódulo pulmonar solitário (NPS), a PET *scan* foi usada para a caracterização de nódulos ávidos por FDG. Os autores citam meta-análise de 13 estudos envolvendo 450 pacientes relatando sensibilidade de PET para o diagnóstico de 94% especificidade de 83%.
- NICE (NHS - Inglaterra): a diretriz de 2005³ sugere que a PET *scan* possa ser útil em pacientes de baixo risco para câncer, para que exames negativos possam colaborar para conduta expectante. Para aqueles com risco intermediário o NICE sugeriu biópsia tecidual e PET *scan* para os pacientes em que a biópsia não é possível.
- HTA (Health Technology Assessment, Inglaterra): Em avaliação de tecnologia⁴ sobre a efetividade clínica da PET *scan* em alguns tumores publicada em 2007, que atualizou o estudo publicado pelo NICE em 2005. Entre os resultados referentes ao diagnóstico do NPS os autores relatam sensibilidade e especificidade de 94% e 83%, respectivamente, baseado nos achados de meta-análise de 13 estudos citados anteriormente. Parece haver algumas limitações no uso da PET em nódulos pequenos (<1 -1,5 cm), mas os estudos não permitem considerações a esse respeito já que poucos pacientes com nódulos dessas dimensões foram estudados.

3.2.2. Resultados da busca da literatura: Síntese dos Estudos

<i>Revisões Sistemáticas e Meta-análises</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Gould MK , 2001 ⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meta-análise; ▪ Objetivo: Avaliar a acurácia da FGD-PET para o diagnóstico de malignidade em lesões pulmonares focais; ▪ Métodos de Busca: Estudos publicados entre janeiro de 1966 e setembro de 2000 nas bases de dados MEDLINE e CANCELIT, listas de referências nos estudos identificados, resumos de conferências recentes e contato direto com investigadores. ▪ Critérios de inclusão: estudos que avaliaram FDG-PET com pelo menos 10 participantes com nódulos ou massas, incluindo 5 com lesões malignas; <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 revisores independentes. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Propriedades diagnóstica do FGD-PET: área sob a curva ROC;. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 estudos com qualidade metodológica baixa; ▪ 1474 lesões pulmonares focais de qualquer tamanho; ▪ Ponto de máxima sensibilidade e especificidade na curva ROC do FDG-PET (ponto superior esquerdo na curva em que a sensibilidade e especificidade são iguais) foi 91,2% (IC 95% 89,1% a 92,9%). ▪ Especificidade 77,8% ▪ Sensibilidade 96,8% ▪ Conclusão: FDG-PET demonstrou ser um teste com alta sensibilidade e especificidade intermediária.
Cronin et al,	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meta-análise; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Likelihood ratio</i> de 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 42 estudos incluídos (n=2867)

<p>2008⁶</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Objetivo: determinar utilidade clínica da identificação de malignidade em nódulo pulmonar solitário estimando a probabilidade de malignidade pós-teste positivo. ▪ Critérios de inclusão: Estudos que avaliaram TC, RNM, PET e SPECT para avaliação de nódulos pulmonares solitários publicados entre janeiro de 1990 e dezembro de 2005; ▪ 2 revisores independentes. 	<p>cada teste diagnóstico para confirmar e excluir a malignidade em pacientes com nódulo de pulmão solitário;</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Likelihood ratio</i> positiva: <ul style="list-style-type: none"> - TC : 3,91 (IC 95% 2,42 a 5,40) - RNM : 4,57 (IC 95% 3,03 a 6,1) - PET: 5,44 (IC 95% 3,56 a 7,32) - SPECT: 5,16 (IC 95% 4,03 a 6,30) ▪ <i>Likelihood ratio</i> negativa <ul style="list-style-type: none"> - TC : 0,10 (IC 95% 0,03 a 0,16) - RNM : 0,08 (IC 95% 0,03 a 0,12) - PET: 0,06 (IC 95% 0,02 a 0,09) - SPECT: 0,06 (IC 95% 0,04 a 0,08) <p>Conclusão: As diferenças entre os testes não foram clinicamente significativas na avaliação de um nódulo pulmonar solitário.</p>
<p>Cronin et al, 2008⁷</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meta-análise ▪ Objetivo: Avaliar a acurácia da TC, RNM, FDG-PET e SPECT para avaliação de nódulos pulmonares solitários; ▪ Critérios de inclusão: Estudos de coorte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Propriedades dos testes (TC , RNM, FDG PET e SPECT) <ul style="list-style-type: none"> - sensibilidade - especificidade - valores preditivos - razão de chances - área sob a curva ROC para diferenciação entre nódulos benignos e malignos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 42 estudos incluídos (n=2867) TC dinâmica: 10 estudos RNM dinâmica: 6 estudos FDG PET: 22 estudos SPECT: 7 estudos TC dinâmica <ul style="list-style-type: none"> - S (IC 95%) = 0,93 (0,88 a 0,97) - E (IC 95%) = 0,76 (0,68 a 0,97) - VPP (IC 95%) = 0,80 (0,74 a 0,86) - VPN (IC 95%) = 0,95 (0,93 a 0,98) - OR (IC 95%) = 39,91 (1,21 a 81,04)

	<p>comparados ou não, com no mínimo 10 pacientes incluídos com confirmação histológica publicados no Pubmed entre janeiro de 1990 e dezembro de 2005.</p>		<p>- área sob a curva ROC = 0,93 (0,81 a 0,97)</p> <p>RNM dinâmica</p> <ul style="list-style-type: none"> - S (IC 95%) = 0,94 (0,91 a 0,97) - E (IC 95%) = 0,79 (0,73 a 0,86) -VPP (IC 95%) = 0,86 (0,83 a 0,89) -VPN (IC 95%) = 0,93 (0,90 a 0,96) - OR (IC 95%) = 60,59 (5,56 a 115,62) <p>- área sob a curva ROC = 0,94 (0,83 a 0,98)</p> <p>FDG PET</p> <ul style="list-style-type: none"> - S (IC 95%) = 0,95 (0,93 a 0,98) - E (IC 95%) = 0,82 (0,77 a 0,88) -VPP (IC 95%) = 0,91 (0,88 a 0,93) -VPN (IC 95%) = 0,90 (0,85 a 0,94) - OR (IC 95%) = 97,31 (6,26 a 188,62) <p>- área sob a curva ROC = 0,94 (0,83 a 0,98)</p> <p>SPECT</p> <ul style="list-style-type: none"> - S (IC 95%) = 0,95 (0,93 a 0,97) - E (IC 95%) = 0,82 (0,78 a 0,85) -VPP (IC 95%) = 0,90 (0,83 a 0,97) -VPN (IC 95%) = 0,91 (0,84 a 0,98) - OR (IC 95%) = 84,50 (34,28 a 134,73) <p>- área sob a curva ROC = 0,94 (0,83 a 0,98)</p> <p>Conclusão:</p>
--	---	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todos os testes apresentaram acurácia em diferenciar nódulos pulmonares solitários benignos de malignos; ▪ Não houve diferenças significativas entre os testes.
<p>TC: Tomografia computadorizada; RNM: Ressonância Nuclear Magnética; FDG PET :Tomografia com emissão de pósitrons 18-fluorodeoxiglicose ; SPECT: Tomografia computadorizada por emissão de fóton único Tecnecium 99m;</p> <p>S: sensibilidade; E: Especificidade; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo; OR: <i>Odds Ratio</i> ROC: <i>receiver operating characteristic</i>; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.</p>			

3.3 Benefícios Esperados

➤ Acurácia do teste para diagnóstico em NPS

- Sensibilidade alta (maior de 90%) e especificidade intermediária (77%).
- Propriedades da PET *scan* : teste acurado, porém sem diferença significativa de outros testes como TC, RNM e SPECT.
- Probabilidade pós-teste positivo: sem diferença significativa de outros testes como TC, RNM e SPECT.
 - Baseado em resultado de meta-análise envolvendo mais de 2800 pacientes.

4. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

O uso do PET *scan* no diagnóstico de nódulo pulmonar solitário é um teste com sensibilidade alta e especificidade intermediária, que mostrou acurácia diagnóstica semelhante para critério de malignidade quando comparado com outros testes usado para esse fim, tais como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. Portanto, não recomendamos seu uso rotineiro nessa situação.

Recomendação de Grau A

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. Weinberger SE. Diagnostic evaluation and initial management of the solitary pulmonary nodule. www.upodateonline.com
3. National Institute for Clinical Excellence. Lung cancer: the diagnosis and treatment of lung cancer, Clinical Guideline. February 2005. www.nice.org.uk/CG024NICEguideline.
4. 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).
5. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG et al. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions: A Meta-analysis. *JAMA* 2001;285(7):914-924.
6. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM et al. Solitary Pulmonary Nodules: Meta-analytic Comparison of Cross-sectional Imaging Modalities for Diagnosis of Malignancy. *Radiology* 2008; 246:772–782.
7. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM et al. Solitary pulmonary nodules and masses: A meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. *EurRadiol* (2008) 18:1840–1856.

