



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Uso de Tomografia com Emissão de Póstron (PET scan) para rastreamento de neoplasia em indivíduos assintomáticos.**

Porto Alegre, setembro de 2010.

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

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dr. Jonathas Stiff ([jstiff@gmail.com](mailto:jstiff@gmail.com)),

Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dra. Mariana Vargas Furtado

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor Especialista: Sérgio Roithmann

Coordenador

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

### **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

#### **Junho-10**

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

#### **Julho-10**

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-10**

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

#### **Setembro-10**

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 de corpo inteiro em adultos assintomáticos para rastreamento de neoplasias.
  - 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.

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. INTRODUÇÃO**

O PET scan consiste em uma modalidade de exame diagnóstico 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 Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). O FDG é um análogo de glicose que se acumula em tecidos com alta atividade metabólica, como o tecido neoplásico [6]. Importante destacar que a captação do FDG também está aumentada em patologias benignas incluindo locais de inflamação, trauma e infecção, tornando o exame não específico para neoplasias.

Vários estudos têm mostrado que o PET scan tem sensibilidade suficiente para detectar vários tipos de neoplasias, entre elas: pulmão, mama, cólon e reto, pancreática, de cabeça e pescoço, linfomas e melanoma [7,8]. Lassen *et al* [8] mostraram que o PET scan também tem boa sensibilidade para detecção de neoplasia com sítio primário desconhecido. Com isso, o uso de PET scan tem se difundido na prática clínica por ter a capacidade de detectar neoplasias de diferentes tipos, em estágios precoces e com a vantagem de tratar-se de exame único que avalia todo o corpo. No entanto, tumores com baixa atividade celular e tumores urológicos não mostraram uma boa sensibilidade para detecção com PET scan [5].

## **2. OBJETIVO**

O objetivo desta recomendação é revisar as evidências quanto ao uso de Tomografia com Emissão de Pósitron (PET scan) para rastreamento de neoplasias em sujeitos assintomáticos.

## **3. RESULTADOS**

### **Avaliações de tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais**

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence - Inglaterra): 0
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): 0
- OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee): 0
- HTA (The National Coordinating Center for Health Technology Assessment – Inglaterra): 0
- NGC (Dept of Health - Estados Unidos): 0

- Diretrizes internacionais: 0
- Revisões Sistemáticas ou Metanálises: 0
- Ensaios clínicos randomizados: 0
- Estudos de Registros, coortes: 5

**Nishizawa S, Kojima S, Teramukai S, Inubushi M, Kodama H, Maeda Y, Okada H, Zhou B, Nagai Y, Fukushima M.** Prospective evaluation of whole-body cancer screening with multiple modalities including [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a healthy population: a preliminary report. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1767-73. Epub 2009 Mar 2 [2].

- Estudo prospectivo de rastreamento de neoplasia com múltiplas modalidades de exames, incluindo o PET SCAN em uma população saudável.
- 1197 voluntários hígidos com 35 anos ou mais foram incluídos no estudo entre agosto de 2003 a julho de 2004 com seguimento previsto para 5 anos.
- Outras modalidades diagnósticas foram: tomografia de tórax e abdômen; ressonância magnética do cérebro e pelve; vários marcadores tumorais e pesquisa de sangue oculto nas fezes.
- No final de 2006, 22 neoplasias primárias foram diagnosticadas e confirmadas por exame anatomopatológico. Dezenove das 22 foram detectadas pelo rastreamento (18 no exame inicial e uma no segundo ano de seguimento). Das 18 detectadas no rastreamento inicial: 6 foram de câncer de tireóide; 4 de tumor no pulmão; 3 de tumor de próstata; 3 de tumor de mama; 1 de endométrio e 1 do timo.
- Das 18 neoplasias, 11 foram PET-positivas. Os tumores PET-negativos foram detectados por Tomografia e PSA.
- A sensibilidade e especificidade do *FDG*-PET isolado neste estudo foi de 50% (11 de 22) e 93,2% (1095 de 1175) respectivamente.

**Terauchi T, Murano T, Daisaki H, Kanou D, Shoda H, Kakinuma R, Hamashima C, Moriyama N, Kakizoe T.** Evaluation of whole-body cancer screening using 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography: a preliminary report. *Ann Nucl Med.* 2008 Jun;22(5):379-85. Epub 2008 Jul 4 [3].

- Estudo prospectivo de rastreamento de neoplasia com múltiplas modalidades de exames, incluindo o PET SCAN em uma população saudável.
- 2911 participantes assintomáticos (1629 homens e 1282 mulheres, com idade média de 59 anos) realizaram PET-SCAN e outros exames como: endoscopia digestiva alta, colonoscopia ou enema baritado, PSA, Mamografia, Ultrassom Mamário, Ressonância Magnética da Pelve e citológico do cólon uterino.

- A sensibilidade, especificidade e o valor preditivo positivo foram calculados com base no resultado dos dados obtidos nos exames específicos de rastreamento para cada neoplasia ao longo de um ano de seguimento.
- Dos 2911 participantes, foram encontrados 28 neoplasias PET-positivas e 129 neoplasias PET negativas.
- Neoplasias PET positivas → 7 neoplasias de cólon, 4 neoplasias de pulmão, 4 neoplasias de tireóide, 3 neoplasias de mama, 2 neoplasias gástricas, 2 neoplasias de próstata, 2 neoplasias do intestino delgado (sarcoma), 1 linfoma, 1 timoma, 1 hepatocarcinoma e uma neoplasia de cabeça e pescoço.
- Principais neoplasias PET negativas → 22 neoplasias gástricas e 20 neoplasias de próstata.
- A taxa global de detecção, sensibilidade, especificidade e VPP foi de: 0,96%; 18%, 95% e 11% respectivamente.

**Kojima S, Zhou B, Teramukai S, Hara A, Kosaka N, Matsuo Y, Suzuki H, Torigoe S, Suzuki T, Uno K, Fukushima M.** Cancer screening of healthy volunteers using whole-body 18F-FDG-PET scans: The Nishidai clinic study. *Eur J Cancer*. 2007 Aug;43(12):1842-8. Epub 2007 Jul 5 [1].

- Este estudo de coorte histórica avaliou 4881 indivíduos hígidos que realizaram PET scan de todo o corpo entre 2002 e 2003.
- Cada sujeito realizou o *PET-SCAN* e outros testes diagnósticos específicos.
- O PET screening revelou captação anormal de *FDG* em 562 sujeitos, e provável neoplasia em 324 sujeitos. O diagnóstico histológico de câncer ocorreu em 16 pacientes (16 câncer tireóide; 7 câncer de cólon, 4 câncer de pulmão, 5 câncer de mama, 2 câncer de próstata e outros 2 cânceres diferentes destes).
- A taxa global de detecção de neoplasia foi de 0,7% com sensibilidade do PET-Scan de 70,6% e especificidade de 94%.

**Ide M.** Cancer screening with FDG-PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Mar;50(1):23-7 [4].

- Estudo com dados de registros médicos de pacientes que realizaram check-up com PET-SCAN, RNM, TC e outros exames de laboratório.
- Entre outubro de 1994 a junho de 2005, cerca de 9357 sujeitos assintomáticos participaram de 24772 sessões de rastreamento (5693 homens e 3664 mulheres com idade média de 52 anos).
- Durante o estudo foi realizado diagnóstico de neoplasia em 296 dos 9357 pacientes (3,16%) e 24772 sessões de rastreamento (1,19%).
- Tumores de tireóide, pulmão, cólon e mama foram PET positivos e os tumores de próstata, rim, bexiga foram, na maioria das vezes, PET negativos.

- Neoplasias PET verdadeiro-positivos → 141 das 296 neoplasias (47,6%).
- Neoplasias com PET falso-negativos → 155 dos 296 neoplasias ( 52,4%).

**Yasuda S, Ide M, Fujii H, Nakahara T, Mochizuki Y, Takahashi W, Shoitsu A.** Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. Br J Cancer. 2000 Dec;83(12):1607-11 [5].

- Programa de rastreamento de neoplasia de todo o corpo. PET-SCAN foi realizado em conjunto com outros exames como: Rx e TC de tórax; exame físico, ultrasonografia de mama, tireóide e abdômen; teste de sangue oculto nas fezes; PSA e exame digital da próstata.
- 3165 sujeitos assintomáticos participaram do estudo (2017 homens e 1148 mulheres; idade média de 52,2 anos) e realizaram 5575 exames de rastreamento incluindo PET SCAN.
- Foram detectadas 67 neoplasias após seguimento de 1 ano (taxa global de 2,1%).
- O PET-scan detectou 36 neoplasias (ver tabela 1 abaixo); 31 neoplasias foram PET-negativas sendo que 22 foram detectadas por outros métodos diagnósticos (ver tabela 2 abaixo) e 9 neoplasias foram detectadas ao longo do seguimento, principalmente pelos sintomas dos pacientes.

**TABELA 1. Neoplasias que foram detectadas pelo PET scan [5].**

**Table 1** PET-positive cancers

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis	Tumour size (cm)	Lymph node metastasis	Treatment	Conventional imaging with positive findings
1	66	M	Lung cancer	1.0	-	Surgery	-
2	49	M	Lung cancer	1.3	-	Surgery	CT
3	55	F	Lung cancer	1.3	-	Surgery	CT
4	66	M	Lung cancer	1.5	-	Surgery	CT
5	55	F	Lung cancer	1.9	-	Surgery	CR, CT
6	65	M	Lung cancer	2.4	-	Surgery	CR, CT
7	77	F	Lung cancer	2.7	-	Surgery	CR, CT
8	47	M	Lung cancer	2.9	-	Surgery	CR, CT
9	67	M	Lung cancer	3.6	-	Surgery	CT
10	70	M	Lung cancer	(Stage III)	(+)	Radiation	CR, CT
11	39	F	Thyroid cancer	0.6	+	Surgery	-
12	48	F	Thyroid cancer	1.0	-	Surgery	US
13	56	F	Thyroid cancer	1.0	+	Surgery	US
14	39	M	Thyroid cancer	1.1	+	Surgery	US
15	57	M	Thyroid cancer	1.1	-	Surgery	US
16	34	M	Thyroid cancer	1.2	-	Surgery	US
17	50	F	Thyroid cancer	1.4	-	Surgery	US
18	48	M	Thyroid cancer	3.0	-	Surgery	US
19	43	F	Breast cancer	0.6	-	Surgery	-
20	48	F	Breast cancer	1.3	-	Surgery	US
21	44	F	Breast cancer	1.8	+	Surgery	US
22	61	F	Breast cancer	2.0	-	Surgery	US
23	51	F	Breast cancer	2.4	+	Surgery	US
24	73	M	Colon cancer	3.4	+	Surgery	-
25	45	M	Colon cancer	3.5	-	Surgery	-
26	53	M	Rectal cancer	4.0	-	Surgery	-
27	40	F	Colon cancer	6.0	-	Surgery	-
28	60	M	Lymphoma (thyroid)	6.0	-	Chemo. + Rad.	US
29	52	F	Lymphoma	NE	NE	Chemotherapy	-
30	67	F	Hepatoma	NE	+	No treatment	US
31	76	M	Metastatic liver cancer	1.5	NE	Ethanol injection	US
32	64	M	Parapharyngeal cancer	4.4	-	Surgery	-
33	36	M	Gastric cancer	3.5	-	Surgery	US
34	65	M	Renal cancer	4.0	-	Surgery	US
35	71	F	Ovarian cancer	NE	NE	Surgery	US
36	70	M	Chronic myelogenous leukaemia	NE	NE	Chemotherapy	-

CR = chest radiography; CT = computed tomography; US = ultrasonography; NE = not evaluated.

**TABELA 2 . Neoplasias diagnosticadas pelos exames convencionais de rastreamento [5].****Table 2** Cancers detected by conventional examinations

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis	Clinical stage or tumour size (cm)	Methods of detection
1	69	M	Prostatic cancer	Stage A2	DRE
2	52	M	Prostatic cancer	(Stage B)	PSA
3	66	M	Prostatic cancer	Stage B	PSA
4	67	M	Prostatic cancer	Stage B	PSA
5	76	M	Prostatic cancer	Stage B	PSA
6	80	M	Prostatic cancer	Stage B	PSA
7	67	M	Prostatic cancer	Stage C	PSA
8	78	M	Prostatic cancer	Stage D	PSA
9	41	F	Hepatoma	1.5	US
10	48	M	Hepatoma	1.5	US
11	66	M	Hepatoma	1.6	US
12	71	F	Hepatoma	1.0, 2.0	US
13	41	M	Renal cancer	1.5	US
14	54	M	Renal cancer	6.0	US
15	46	F	Renal cancer	8.5	US
16	47	F	Lung cancer	0.8	CT
17	51	F	Lung cancer	1.1	CT
18	60	M	Lung cancer	1.5	CT
19	70	M	Bladder cancer	3.0	US
20	64	M	Bladder cancer	1.5	US
21	53	F	Breast cancer	1.5	PE, US
22	46	F	Gastric cancer	4.0	US

DRE = digital rectal examination; PSA = prostate-specific antigen; US = ultrasonography; CT = computerized tomography; PE = physical examination.

## **5 .SUMÁRIO DAS EVIDÊNCIAS, INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES**

- Nos últimos 10 anos, mais de 20.000 sujeitos assintomáticos realizaram rastreamento de neoplasias com PET scan.
- A maioria dos pacientes tinha entre 50 e 60 anos de idade, eram asiáticos e do sexo masculino.
- Não há ensaios clínicos randomizados comparando o PET scan com os exames convencionais de rastreamento para cada tipo de neoplasia, ou especialmente demonstrando que a detecção precoce destes tumores modifica a história natural da doença, aumentando por exemplo a chance de cura.
- A sensibilidade do PET scan em detectar qualquer neoplasia nos estudos publicados até o momento variou entre 17 até 70%.



- A especificidade do PET scan é boa (> 90 % na maioria dos estudos).
- A sensibilidade do PET scan é menor em tumores urológicos e no tumor gástrico.
- Outros aspectos relacionados a rastreamento de doenças: como impacto na história natural da doença, estresse relacionado aos casos falsos positivos e exposição desnecessária a exames, além do custo do mesmo não foram avaliados neste contexto. Não há estudos de custo-efetividade no uso de PET scan no rastreamento de neoplasias em indivíduos previamente hígidos.

## **6. SÍNTESE DAS RECOMENDAÇÕES**

**1. O PET scan não está indicado para detecção de neoplasias em geral em indivíduos assintomáticos, considerando sua baixa sensibilidade quando usado para rastreamento da população em geral e ausência de estudos mostrando mudança de condutas ou da história natural da doença.**

(Recomendação de Grau C)

Formatado: À esquerda

## **47. BIBLIOGRAFIA**

1. Kojima S, Zhou B, Teramukai S, Hara A, Kosaka N, Matsuo Y, Suzuki H, Torigoe S, Suzuki T, Uno K, Fukushima M. Cancer screening of healthy volunteers using whole-body 18F-FDG-PET scans: The Nishidai clinic study. Eur J Cancer. 2007 Aug;43(12):1842-8. Epub 2007 Jul 5.
2. Nishizawa S, Kojima S, Teramukai S, Inubushi M, Kodama H, Maeda Y, Okada H, Zhou B, Nagai Y, Fukushima M. Prospective evaluation of whole-body cancer screening with multiple modalities including [18F]fluorodeoxyglucose

- positron emission tomography in a healthy population: a preliminary report. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1767-73. Epub 2009 Mar 2.
3. Terauchi T, Murano T, Daisaki H, Kanou D, Shoda H, Kakinuma R, Hamashima C, Moriyama N, Kakizoe T. Evaluation of whole-body cancer screening using 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography: a preliminary report. *Ann Nucl Med*. 2008 Jun;22(5):379-85. Epub 2008 Jul 4.
  4. Ide M. Cancer screening with FDG-PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Mar;50(1):23-7.
  5. Yasuda S, Ide M, Fujii H, Nakahara T, Mochizuki Y, Takahashi W, Shohtsu A. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer*. 2000 Dec;83(12):1607-11.
  6. Uso do PET scan no estadiamento do câncer de pulmão pequenas células. *ATS UNIMED RS. Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed RS*.
  7. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, Benoit T and Foidart-Willems J (1996). Oncological application of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* **23**:1641–1674.
  8. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K and Friberg L (1999) 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* **35**: 1076–1082.
  9. Delbeke D (1999) Oncological application of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* **40**: 591–603.