

# **Avaliação Tecnológica da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET): Revisão Sistemática e Proposta de Estudo**

## **Relatório 1**

### **Síntese das Avaliações Tecnológicas sobre PET realizadas por Agências Internacionais de ATS na área de Oncologia**

**Antonio Augusto de Freitas Peregrino**

**Celso Dias Coelho**

**Cid Manso de Mello Vianna**

**Claudia Medina Coeli**

**Denizar Vianna**

**Guilherme Loureiro Werneck**

**Roberto Eugênio Almeida Magalhães**

**Rosângela Caetano**

**Agosto de 2004**

## Índice

<b>Índice de Tabelas</b>	<b>4</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>7</b>
<b>Índice de Quadros</b>	<b>7</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>8</b>
<b>1 - Apresentação</b>	<b>11</b>
<b>2 - Contexto Geral da Pesquisa</b>	<b>11</b>
<b>3. Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)</b>	<b>16</b>
Base Técnica da PET	17
Evolução Tecnológica dos Sistemas PET	19
Componentes da Tecnologia	20
Instrumentação	20
Radioquímica	21
Radiofármacos	23
Estado Atual da Tecnologia PET	23
<b>4. Aplicações Clínicas da PET</b>	<b>28</b>
<b>5. Câncer – O problema no Brasil</b>	<b>30</b>
<b>6. Metodologia</b>	<b>36</b>
Equipe de revisores	37
Fontes de dados e critérios para a seleção de avaliações das Agências de ATS	37
Coleta de dados e síntese de resultados	38
<b>7. Resultados</b>	<b>44</b>
<b>Câncer de Pulmão</b>	<b>46</b>
Aspectos Gerais	46
Nódulo Pulmonar Solitário	50
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Nódulo Pulmonar Solitário	51
Câncer Pulmonar	61
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer Pulmonar	62
<b>Câncer de Mama</b>	<b>82</b>
Aspectos Gerais	82
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Mama	85
<b>Cólon e Reto</b>	<b>98</b>
Aspectos Gerais	98
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer Colón-Retal	101
<b>Linfomas</b>	<b>108</b>
Aspectos Gerais	108
Doença de Hodgkin	109
Linfomas não Hodgkin	110
A Tomografia de Emissão de Pósitron nos Linfomas	114
<b>Melanoma</b>	<b>120</b>
Aspectos Gerais	120
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Melanoma	123
<b>Câncer Cerebral</b>	<b>129</b>

Aspectos Gerais _____	129
A Tomografia de Emissão de Pósitron no Câncer Cerebral _____	132
<b>Cabeça e Pescoço _____</b>	<b>142</b>
Aspectos Gerais _____	142
Cavidade Oral _____	142
Câncer de Laringe _____	144
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Cabeça e Pescoço _____	145
<b>Câncer de Esôfago _____</b>	<b>154</b>
Aspectos Gerais _____	154
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Esôfago _____	156
<b>Câncer de Estômago e Gastro-esofágico _____</b>	<b>161</b>
Aspectos Gerais _____	161
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer Gástrico e de Junção Gastro-esofágica _____	163
<b>Câncer de Ovário _____</b>	<b>165</b>
Aspectos Gerais _____	165
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Ovário _____	168
<b>Câncer de Próstata _____</b>	<b>173</b>
Aspectos Gerais _____	173
A Tomografia por Emissão de Positrons no Câncer da Próstata _____	175
<b>Câncer de Testículo _____</b>	<b>178</b>
Aspectos Gerais _____	178
A Tomografia por Emissão de Pósitron no Câncer de Testículo _____	179
<b>Câncer de Pâncreas _____</b>	<b>184</b>
Aspectos Gerais _____	184
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Pâncreas _____	186
<b>Sarcoma _____</b>	<b>192</b>
Aspectos Gerais _____	192
A Tomografia por Emissão de Positrons nos Sarcomas _____	193
<b>Câncer de Tireóide _____</b>	<b>197</b>
Aspectos Gerais _____	197
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Tireóide _____	198
<b>Câncer de Colo do Útero _____</b>	<b>203</b>
Aspectos Gerais _____	203
A Tomografia Por Emissão de Pósitrons no Câncer do Colo do Útero _____	205
<b>Câncer do Endométrio _____</b>	<b>211</b>
Aspectos Gerais _____	211
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Endométrio _____	212
<b>Câncer de Bexiga _____</b>	<b>214</b>
Aspectos Gerais _____	214
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Bexiga _____	215
<b>Câncer de Rim _____</b>	<b>216</b>
Aspectos Gerais _____	216
A Tomografia por Emissão de Positrons no Câncer de Rim _____	218
<b>Câncer de Sítio Primário Desconhecido _____</b>	<b>219</b>
Aspectos Gerais _____	219
A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Sítio Primário Ignorado _____	220
<b>Custo Efetividade da PET em Aplicações Oncológicas _____</b>	<b>222</b>
<b>8. Conclusões _____</b>	<b>234</b>
<b>9. Referências Bibliográficas _____</b>	<b>241</b>

<b>10. Endereços Eletrônicos consultados</b>	<b>246</b>
<b>Anexo 1 — Organizações e Agências de ATS</b>	<b>247</b>
<b>Anexo 2 — Instrumento de Coleta de Dados</b>	<b>249</b>
<b>Anexo 3 — Referências Bibliográficas por Aplicação Oncológica</b>	<b>251</b>
<b>PULMÃO</b>	<b>251</b>
<b>COLON E RETO</b>	<b>265</b>
<b>MAMA</b>	<b>269</b>
<b>CABEÇA E PESCOÇO</b>	<b>279</b>
<b>LINFOMA</b>	<b>286</b>
<b>MELANOMA</b>	<b>291</b>
<b>ESÔFAGO</b>	<b>293</b>
<b>CÉREBRO</b>	<b>295</b>
<b>OVÁRIO</b>	<b>298</b>
<b>SARCOMA</b>	<b>300</b>
<b>TIRÓIDE</b>	<b>303</b>
<b>COLO DE ÚTERO</b>	<b>305</b>
<b>PÂNCREAS</b>	<b>307</b>
<b>TESTÍCULO</b>	<b>309</b>
<b>BEXIGA</b>	<b>310</b>
<b>ENDOMÉTRIO</b>	<b>311</b>
<b>PRÓSTATA</b>	<b>313</b>
<b>RIM</b>	<b>314</b>
<b>INTESTINO</b>	<b>315</b>
<b>PITUITÁRIA</b>	<b>316</b>
<b>CÂNCER DE SÍTIO PRIMÁRIO DESCONHECIDO</b>	<b>317</b>

## Índice de Tabelas

Tabela 1 — Sigla, nome e país de origem das agências internacionais de ATS que tiveram revisões selecionadas para a análise.....	40
Tabela 2 — Avaliações tecnológicas sobre a PET executadas por agências internacionais de ATS incluídas na análise.....	41
Tabela 3 — Período e localização de câncer avaliada pelas Avaliações tecnológicas sobre a PET executadas por agências internacionais de ATS incluídas na análise.....	42
Tabela 4 — Características metodológicas das Avaliações Tecnológicas sobre a PET executadas por agências internacionais de ATS incluídas na análise.....	43
Tabela 5— Distribuição das revisões segundo localização de câncer avaliada .....	45
Tabela 6 — Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Nódulo Pulmonar Solitário.....	52
Tabela 7 — VATAP, 1996 — Características dos estudos e estimativas de sensibilidade e especificidade da PET .....	54
Tabela 8 — VATAP, 1998 — Sumário da acurácia diagnóstica da PET no Nódulo Pulmonar Solitário .....	56
Tabela 9— ICES, 2001 – PET na Diferenciação de Nódulo Pulmonar Solitário.....	60
Tabela 10 – ICES, 2003 — PET na Diferenciação de Nódulo Pulmonar Solitário.....	61
Tabela 11 - Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Carcinoma Pulmonar.....	62
Tabela 12 — VATAP, 1998 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET no estadiamento do Câncer Pulmonar .....	66
Tabela 13 — HTAC, 1999 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET no estadiamento do Câncer Pulmonar .....	68
Tabela 14 — MSAC, 2000 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET no estadiamento do Câncer Pulmonar .....	70
Tabela 15 — AETMIS, 2001 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET no estadiamento do Câncer Pulmonar .....	73
Tabela 16 — ICES 2001 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET no Câncer Pulmonar.....	75
Tabela 17 — ICES, 2004 – Sumário dos estudos sobre a PET no Câncer de Pulmão .....	79
Tabela 18— AHRQ, 2004 — Estimativas da sensibilidade e especificidade da PET no estadiamento do Câncer Pulmonar de Pequenas Células.....	80
Tabela 19 — AHRQ, 2004 — Estimativas da sensibilidade e da especificidade da PET no restadiamento pós-tratamento.....	81
Tabela 20 — AHRQ, 2004 — Estimativas da sensibilidade e especificidade da PET no diagnóstico do Carcinoma Pulmonar oculto em pacientes com síndrome paraneoplásica .....	81
Tabela 21 — Sumário das revisões de ATS sobre PET no Câncer de Mama .....	86
Tabela 22— VATAP, 1996 — Acurácia diagnóstica da PET para diferentes aplicações no Câncer de Mama .....	89
Tabela 23— VATAP, 1998 - Acurácia diagnóstica da PET para diferentes aplicações no Câncer de Mama .....	90
Tabela 24— INCA, 2003 — Estimativas de incidência e morte por câncer cólon-retal de acordo com o sexo e a região no Brasil .....	100

Tabela 25— Sumário das revisões de ATS sobre o uso da PET no Câncer Cólon-Retal .....	102
Tabela 26— ICES, 2004 — Acurácia comparativa da PET no Câncer Cólon-Retal ..	107
Tabela 27 — Sumário das revisões de ATS sobre uso da PET no Linfoma .....	115
Tabela 28 — HTBS, 2002 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET na recorrência de Linfomas .....	117
Tabela 29 — ICES, 2003 — Sumário da acurácia diagnóstica da PET no Linfoma ..	119
Tabela 30 — Sumário das revisões de ATS sobre o uso da PET no Melanoma .....	123
Tabela 31 — ICES, 2001 — Sumário dos estudos sobre uso da PET no Melanoma	128
Tabela 32 — ICES, 2004 — Sumário dos Estudos sobre uso da PET no Melanoma	129
Tabela 33— Tipos e Frêquência dos Principais Tumores cerebrais .....	131
Tabela 34— Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer Cerebral ..	133
Tabela 35— AHRQ 2004 — Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET para distinção entre recidiva e radionecrose .....	139
Tabela 36— AHRQ 2004— Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET para distinção entre gliomas de alto e baixo grau quando um novo tumor cerebral é considerado indeterminado pela biópsia .....	140
Tabela 37— ECRI 2002 –Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET para distinção entre recidiva tumoral e radiomnecrose .....	141
Tabela 38— Brasil, 2003 — Estimativa de Incidência e Morte por Câncer de Cavidade Oral segundo sexo e região .....	144
Tabela 39— MSAC, 2001 (b) — Acurácia da PET na detecção de comprometimento ganglionar em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço recentemente diagnosticado .....	149
Tabela 40 — MSAC, 2001(b) — Acurácia da PET na detecção de comprometimento ganglionar em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço recentemente diagnosticado .....	150
Tabela 41— MSAC, 2001 (b) — Acurácia da PET na detecção de carcinoma residual em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço.....	152
Tabela 42 — Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Esôfago .....	157
Tabela 43— Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Estômago e Junção Gastro-esofágica.....	163
Tabela 44— Avaliação da PET no estadiamento ganglionar no Câncer Gástrico e de Junção Gastro-esofágica.....	164
Tabela 45— Avaliação da PET no estadiamento à distância ou doença em estágio IV no Câncer Gástrico e de Junção Gastro-esofágica.....	164
Tabela 46 - Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer Ovariano....	168
Tabela 47 — MSAC, 2001 — Acurácia diagnóstica da PET na detecção de recorrência de câncer ovariano .....	169
Tabela 48 — MSAC, 2001 — Acurácia diagnóstica da PET na detecção de doença primária ou recorrência de câncer ovariano .....	170
Tabela 49– AHRQ - Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na detecção de recorrência de câncer ovariano pós-tratamento.....	172
Tabela 50- Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET na avaliação do Câncer de Próstata .....	176
Tabela 51 - Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET na avaliação do Câncer de Testículo.....	179

Tabela 52— Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET no estadiamento inicial de pacientes com Câncer Testicular .....	181
Tabela 53— Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na avaliação de massas residuais pós-quimioterapia de pacientes com Câncer Testicular.....	183
Tabela 54 — Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na avaliação de massas residuais pós-quimioterapia de pacientes com Câncer Testicular que apresentam marcadores tumorais aumentados e TC normal .....	184
Tabela 55— Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Pâncreas. ....	186
Tabela 56— AHRQ 2004- Estimativas da sensibilidade e especificidade da PET na diferenciação de lesões pancreáticas benignas e malignas. ....	188
Tabela 57— AHRQ - Estimativas da sensibilidade e especificidade da PET na detecção de metástases de Câncer de Pâncreas .....	190
Tabela 58— Sumário das revisões de ATS sobre uso da PET no Sarcoma .....	194
Tabela 59 — MSAC 2001(b) — Acurácia diagnóstica da PET na detecção de metástases de Sarcoma.....	194
Tabela 60 — MSAC 2001(b) — Acurácia diagnóstica da PET na detecção de recorrência tumoral local de Sarcoma.....	195
Tabela 61 — Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Tiróide	199
Tabela 62— AHRQ, 2002(b) — Acurácia da PET na detecção de metástases em Câncer de Tireóide previamente tratado com sugestão de metástase (tireoglobulina elevada e cintigrafia de corpo inteiro negativa) .....	201
Tabela 63 — Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Colo de Útero.....	206
Tabela 64 — MSAC 2001 — Sumário dos estudos sobre uso da PET no Câncer de Colo de Útero .....	207
Tabela 65— AHRQ, 2004 – Sumário das estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na detecção de metástases ganglionares pré-tratamento no Câncer de Colo de Útero recém-diagnosticado .....	209
Tabela 66 — AHRQ, 2004 – Sumário das estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na detecção de Câncer de Colo de Útero residual pós-tratamento .....	210
Tabela 67— AHRQ, 2004 – Sumário das estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na detecção de recorrência de Câncer de Colo de Útero .....	210
Tabela 68 — Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Endométrio .....	213
Tabela 69— - Sumário das revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Bexiga .....	215
Tabela 70 — Sumário das revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Rim...	218
Tabela 71— Sumário das revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Sítio Primário Desconhecido .....	221
Tabela 72 — Sumário das análises de Custo-efetividade sobre PET em oncologia ..	224
Tabela 73 — AETMIS, 2001 — Revisão da Literatura de Custo-efetividade da PET	230
Tabela 74 — AETMIS, 2001 – Estudo de Custo-Efetividade sobre PET — Resultados por estratégia.....	232

## Índice de Figuras

Figura 1 — Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil - 2000 .....	31
Figura 2 — Distribuição absoluta e proporcional de óbitos por câncer no Brasil, em 2000.....	32
Figura 3 — Distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, em homens, para os períodos entre 1979-1983 e entre 1995-99. ....	33
Figura 4— Distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, em mulheres, para os períodos entre 1979-1983 e entre 1995-99. ....	33
Figura 5 — Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2003, na população brasileira.....	34
Figura 6— Estimativas para o ano 2003 de número de casos novos e de óbitos por câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária, Brasil.....	35
Figura 7 — Estimativas para o ano 2003 das taxas brutas de incidência e mortalidade por 100.000 e de número de casos novos e de óbitos por câncer, em homens, segundo localização primária. ....	35
Figura 8 — Estimativas para o ano 2003 das taxas brutas de incidência e mortalidade por 100.000 e de número de casos novos e de óbitos por câncer, em mulheres, segundo localização primária. ....	36
Figura 9— Custo-efetividade no Câncer Pulmonar — Árvore de decisão mostrando as estratégias analisadas (A - D) .....	228
Figura 10— AETMIS, 2001 — Modelo Econômico — Arvore de Decisão no Câncer Pulmonar .....	231

## Índice de Quadros

Quadro 1 — Tumores Ovarianos segundo origem.....	166
--	-----

## Abreviaturas

<sup>11</sup>C-MET — Carbon-11-labeled methionine

<sup>99</sup>mTc — Technetium-99

AÉTMIS — Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé

AETSA — Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

AFP — Alfa-fetoproteína

AHCPR — Agency for Health Care Policy and Research, Center for Practice and Technology Assessment (EUA)

AHFMR — Alberta Heritage Foundation for Medical Research (Canadá)

AMA — American Medical Association

AHRQ — Agency for Health Research and Quality

ACR — Colégio Americano de Radiologia

ATS — Avaliação tecnológica em Saúde

AVG — Adicional de vida ganho

BGO — Germanato de bismuto

Bi-RADS — Breast imaging reporting and date system

BCBSA — Blue Cross Blue Shield Association Technology Evaluation Center (EUA)

BNS — Biópsia do nódulo sentinela

CBR — Colégio Brasileiro de Radiologia

REAL — Revised European American Lymphoma Classification

RP — Relações de probabilidade

CNEM — Conselho Nacional de Energia Nuclear

CTC — Clínicl Trials Center

DH — Doença de Hodgkin

LNH — Linfomas não Hodgkin

DECIT / MS — Departamento de Ciencia e Tecnologia / Ministério da Saúde

ECRI — Emergency Care Research Institute

HIV — Vírus da imuno deficiência adquirida

Ca — câncer / neoplasia

CAHTA — Catalan Agency for Tecnology Assessment (Espanha)

AATM — Agencia de Evaluación de Tecnologías Médicas (Espanha)

CDSR — Cochrane Database of Systematic Reviews

CEA — Antígeno carcino-embriónico

CÉDIT — Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (França)

CMS — Center for Medicaid and Medicare Services

CPCNP — Câncer pulmonar de células não pequenas  
CPPC — Câncer pulmonar de pequenas células  
DAR — Differential absorption rate or ratio  
DARE — Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness / NHS Centre for Reviews and Dissemination  
DH — doença de Hodgkin  
DUR — Differential uptake ratio  
EED — Economic Evaluation Database / NHS Centre for Reviews and Dissemination databases  
ERCP – colangiopancreatografia retrógrada endoscópica  
Esp — especificidade  
FAP — Fração prostática da fosfatase ácida  
FDA — Food and Drug Administration  
FDG — Fluorodexoxiglicose  
HC/FMUSP — Hospital das Clínicas / Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
HCFA —Health Care Financing Administration (EUA)  
HPV — Vírus do papiloma humano  
HSV — Herpesvírus Tipo II  
IPEN — Instituto de Pesquisa Energética e Nuclear  
LSO — Oxirtosilicato de lutécio  
OMS — Organização Mundial de Saúde  
HTA — Health Technology Assessment Program (Reino Unido)  
HTA Data Base — Health Technology Assessment Database / NHS Centre for Reviews and Dissemination  
HTAC — Health Technology Advisory Committee  
HTBS — Health Technology Board for Scotland (Escócia)  
IC 95% — Intervalo de confiança de 95%  
ICES — Institute for Clinical Evaluative Sciences (Canadá)  
INAHTA — International Network of Agencies for Health Technology Assessment  
INCA — Instituto Nacional do Câncer  
INCOR — Instituto do Coração/SP  
L-dopa — Levodopa  
LNH — Linfomas não Hodgkin  
MCAC — Medicare Coverage Advisory Committee (Austrália)  
MDRC — Management Decision and Research Center (US VA TAP)  
MHTAC —Minnesota Health Technology Advisory Committee  
MRI — Imagem por ressonância nuclear magnética  
não-RMS — não-rabdomiosarcomas

NCCHTA — National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (Reino Unido)

NCI — National Cancer Institute (EUA)

NHS — National Health System (Reino Unido)

NHSRD— NHS R&D Health Technology Assessment Program (Reino Unido)

NICHSR — National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology

NLM — National Library of Medicine

NPS — Nódulo pulmonar solitário

PAAF — Punção aspirativa por agulha fina

PAG — Punção aspirativa por agulha grossa

PDQ — Physician's Data Query database (National Cancer Institute and National Library of Medicine)

PET — Tomografia de emissão de positrons

PET-FDG — Tomografia de emissão de pósitrons usando FDG

PSA — Antígeno prostático específico

RCBP – Registros de Câncer de Base Populacional

RMS — Rbdomiosarcomas

Sen — Sensibilidade

SNC — Sistema Nervoso Central

SPECT — Tomografia computadorizada de emissão de fóton único (single photon emission computed tomography)

SPET — Tomografia de emissão de fóton único (single photon emission tomography)

SUV — Standardized uptake values

TC — Tomografia computadorizada

US — Ultra-som

USE — Ultra-som endoscópico

USTV — Ultra-som transvaaginal

VATAP — Veterans' Affairs Technology Assessment Program (EUA)

VHA — Veterans Health Administration (EUA)

VPN — Valor preditivo negativo

VPP — Valor preditivo positivo

## **Síntese das Avaliações Tecnológicas sobre PET realizadas por Agências Internacionais de ATS na área de Oncologia**

### **1 - Apresentação**

Este relatório apresenta o primeiro produto da pesquisa “Avaliação Tecnológica da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET): Revisão sistemática e proposta de estudo de custo-efetividade”, encomendada pelo Ministério da Saúde/Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/MS) ao Centro de Estudos e Pesquisas em Saúde Coletiva do Instituto de Medicina Social da UERJ.

Ele compreende uma síntese das avaliações tecnológicas sobre o uso da PET em oncologia realizadas por agências internacionais de Avaliação Tecnológica em Saúde (ATS) a partir de 1996. O trabalho teve como seu objetivo principal mapear o estado da arte do conhecimento sobre o uso da tecnologia na área supracitada, servindo como ponto de partida para a revisão sistemática da literatura publicada sobre as aplicações da PET a ser empreendida como etapa imediatamente subsequente da referida pesquisa.

### **2 - Contexto Geral da Pesquisa**

A PET é uma modalidade de imagem nuclear que usa traçadores radioativos e o princípio da detecção coincidente para medir processos bioquímicos dentro dos tecidos. Diferentemente de outras tecnologias de imagem — como os raios-X, a tomografia computadorizada (TC) e a imagem por ressonância nuclear magnética (MRI) — voltadas predominantemente para definições anatômicas de doença, a PET avalia a perfusão e a atividade metabólica tissular, podendo ser utilizada de forma complementar ou mesmo substituta a estas modalidades. Porque a PET fornece imagens da função e da bioquímica corporais, a tecnologia é capaz de demonstrar as alterações bioquímicas mesmo onde não existe (ainda) uma anormalidade estrutural evidente, permitindo um diagnóstico mais precoce (Jones, 1996; Blue Cross e Blue Shield, 2002).

A tecnologia, relativamente recente em termos de incorporação à clínica e ainda em franca evolução, vem sendo utilizada para avaliar uma variedade de doenças, com base em seus processos funcionais, metabólicos, bioquímicos e fisiológicos, concentrando suas principais aplicações clínicas em 3 grandes áreas: oncologia, cardiologia e desordens neuropsiquiátricas.

Embora a história da PET possa ser retrocedida até início dos anos 50 e os primeiros equipamentos tenham surgido em 1975, a tecnologia ficou inicialmente concentrada

em uns poucos centros universitários e seu uso restrito a pesquisas acadêmicas (Caetano, 2002). Ela só começou a ser mais intensivamente utilizada para o diagnóstico médico e estudos dinâmicos do metabolismo humano a partir da segunda metade de 80, quando as aplicações clínicas potenciais da PET foram se tornando mais evidentes e houve uma maior facilidade de obtenção dos traçadores emissores de pósitrons, seja pelo progresso técnico na área de ciclotrons e da radioossíntese, seja pela organização de fornecedores regionais dos radiofármacos, dispensando a necessidade destes equipamentos em todas as unidades que instalam a tecnologia de imagem.

Essa intensificação na difusão e uso tem levado muitas instituições de saúde, em todo o mundo, a decidirem pela compra dessa tecnologia, ainda complexa e custosa, mas que pode fornecer informações que representam grandes avanços em termos da ciência biomédica, pesquisa e prática clínica (Sabbatini, 1997; Adams et al., 1999). Como resultado, o número de equipamentos instalados vem crescendo de forma exponencial, em particular nos últimos anos da década de 90.

Também à medida que o uso clínico tem se tornado mais difuso e em que se ampliam a compra e instalação desses sistemas de imagem, a cobertura de vários procedimentos envolvendo a PET vem sendo progressivamente aprovada por muitos seguros de saúde em todo o mundo. Essa recente aprovação de reembolso dos procedimentos deverá servir como um estímulo adicional no aumento da difusão clínica do equipamento e, também, para possíveis modificações no próprio desenvolvimento tecnológico do mesmo, ainda em fase de intenso processo inovativo.

Como a introdução da tecnologia à esfera clínica foi relativamente tardia, sua incorporação vem se dando em pleno período de contenção de gastos e reformas dos sistemas de saúde, tanto nos EUA como nos demais países, que tem se expresso por políticas de pagamento pré-determinadas e cada vez mais vinculadas a comprovações efetivas (isto é, baseadas em evidências científicas significativas) do mérito clínico. Nesse cenário, regulação e reembolso definem o mercado para a PET e as decisões de cobertura da tecnologia e de seus procedimentos apresentam algumas singularidades nos diversos sistemas nacionais de saúde.

No caso dos EUA, chama a atenção a variedade de estratégias adotadas pelos financiadores dos cuidados de saúde para retardar a taxa de crescimento dos gastos, uma das quais foi a aplicação da avaliação tecnológica ao processo de decisão sobre a cobertura de novas tecnologias. A adoção dessa estratégia — com graus de rigor variados — ocorreu tanto entre os financiadores públicos quanto privados e, para

muitos desses últimos, a aprovação pelo FDA constituía apenas o primeiro passo, necessário mas não suficiente, para a aprovação de reembolso.

No caso do sistema americano publicamente financiado, o HCFA, responsável pelas decisões de cobertura do *Medicare*, demorou mais de dois anos e meio para iniciar a aprovação de reembolso da PET, só o fazendo depois de uma avaliação tecnológica desenvolvida pela OTA. A evolução dos procedimentos cobertos tem sido bastante lenta e quase sempre com decisões apoiadas em estudos de avaliação tecnológica que sinalizem maiores benefícios da PET vis-à-vis as outras opções diagnósticas envolvidas (Kotz, 1999). Alguns financiadores privados também tem tido uma postura conservadora. As associações de seguros privados americanos *Blue Cross* e *Blue Shield* tem colocado, como condições adicionais para o reembolso, questões como a exigência de equivalência de efetividade e de dados que suportem tal efetividade em condições normais de uso (McGivney, 1991 *apud* Caetano, 2002; Blue Cross e Blue Shield, 2001, 2002). Além disso, ambas seguradoras retardaram, significativamente, suas decisões de cobertura da PET, alegando que, mesmo com o equipamento aprovado pelo FDA, a não-aprovação dos agentes de imagem utilizados nos procedimentos diagnósticos (classificados como investigacionais) impedia o preenchimento de alguns critérios essenciais para a cobertura da tecnologia (Kritz, 1999).

Nos países europeus, onde a difusão da PET foi mais precoce que nos EUA, o reembolso pelos sistemas públicos foi comparativamente mais tranqüilo, ainda que constantemente apoiado na demonstração de evidências procedentes de estudos de avaliação tecnológica.

Por conta do que foi acima mencionado, um sem número de avaliações tecnológicas foram desenvolvidas, desde 1993, de forma isolada ou em colaboração, por mais de 10 agências nacionais e provinciais, examinando o uso desta tecnologia de imagem em diversas indicações clínicas.

É importante ressaltar que, mesmo que muitas das decisões sobre a cobertura de procedimentos PET venham se apoiando em avaliações tecnológicas diversas, executadas por agências públicas e privadas, a difusão dessa tecnologia de imagem funcional, na segunda metade dos anos 90, tem se dado — do mesmo modo que no caso do TC e da MRI — sem uma avaliação mais minuciosa que leve em conta, além de sua acurácia diagnóstica, seu impacto no manuseio dos pacientes e no resultado clínico final de sua utilização (Caetano, 2002).

No Brasil, a PET encontra-se ainda nas primeiras etapas de difusão, existindo apenas 4 equipamentos instalados, 3 em hospitais privados e um no Instituto do Coração, todos na cidade de São Paulo.

O único equipamento existente na rede de serviços do SUS foi adquirido com recursos do Projeto REFORSUS<sup>1</sup> (Contrato de empréstimo BIRD nº 4047-BR) e instalado no Instituto do Coração (INCOR)/USP a partir de 01/2003.

O equipamento adquirido corresponde ao modelo PET ADVANCE Nxi, fabricado pela General Electric Co., que tem a possibilidade de transformação direta posterior no sistema híbrido denominado DISCOVERY LS, através da adição de um tomógrafo helicoidal de altíssima performance, de 4 cortes simultâneos, permitindo a obtenção de imagens anatômico-funcionais em um só sistema.

O equipamento teve preço de US\$ 1.106.,757.00 e foi instalado no ambulatório Incor/HC/FMUSP em janeiro de 2003. Para sua instalação, foi realizada uma reforma que custou R\$ 300 mil e incluiu, além da sala de exame, uma sala "quente" onde se armazena material radioativo, 2 salas de repouso onde os pacientes recebem a dose de FDG marcado com Flúor-18 e permanecem 1 hora de repouso, no escuro e sem ruídos. Todas as salas são blindadas com chumbo e/ou barita.

No Brasil, de acordo com a atual legislação, a produção de radiofármacos está restrita aos institutos credenciados pelo CNEN, que fornecem o radiofármaco de uso mais generalizado, o <sup>18</sup>FDG. Sua produção em São Paulo é efetuada pelo IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares/CNEN<sup>2</sup>.

Ainda como parte do processo de incorporação da tecnologia, a instalação do sistema PET no INCOR foi acompanhada do treinamento de 4 médicos, 3 físicos, 1 biomédica e 1 enfermeira, para a realização dos exames e interpretação dos laudos.

O equipamento já está em funcionamento, ainda que de forma inicial, e as indicações mais comuns de seu uso, compreendem até o momento: (a) diagnóstico diferencial de nódulo único de pulmão; (b) estadiamento de tumores pulmonares; (c) linfoma Hodgkin

---

<sup>1</sup> O equipamento PET instalado no INCOR foi adquirido pela Concorrência Internacional nº 01/2001, lote 12, realizado pelo Hospital das Clínicas da FMUSP, com recursos do Contrato de empréstimo BIRD nº 4047-BR.

<sup>2</sup> As solicitações dos hospitais com PET são realizadas até 18h00 do dia anterior, a produção é iniciada às 4h00 da manhã (tempo de irradiação da água: 1,5 h; tempo de síntese: 0,5 h e tempo de fracionamento: 0,5 h) e o radiofármaco é liberado entre 6h30 e 6h40. Atualmente, a produção do <sup>18</sup>FDG ocorre entre 3ª e 6ª feira. A média de fornecimento do <sup>18</sup>FDG dos meses de outubro e novembro/03 foi de 66 doses/semana para 3 unidades PET. A produção do <sup>18</sup>FDG implica na importação da água enriquecida e dos módulos e kits de síntese. O IPEN cobra atualmente R\$ 750,00 por dose de <sup>18</sup>FDG, com o transporte o custo para o INCOR é de cerca de R\$ 800,00.

e não Hodgkin; (d) tumor de cólon e reto (com elevação de marcadores tumorais); (e) tumor de esôfago; (f) avaliação de tumores cerebrais após radioterapia (diferencial de fibrose e viabilidade tumoral); e (g) tumores de cabeça e pescoço<sup>3</sup>.

A cobertura de procedimentos de imagem PET não está ainda incluída dentro da tabela de reembolso SUS e a sua incorporação ao sistema público é uma demanda que está sendo colocada ao Ministério da Saúde.

Embora inicialmente restrita ao equipamento do INCOR, pode-se esperar que a difusão desse tipo de tecnologia aumente em nosso meio, gerando pressões de custos ao SUS, cuja resposta deve estar apoiada em relações bem conhecidas e estabelecidas de benefícios e efetividade. Isso se faz ainda mais importante porque, embora tenha se ampliado o quantitativo de ATS sobre o valor clínico da PET nos últimos anos, existe ainda uma certa escassez de evidências disponíveis sobre o custo-efetividade da tecnologia em várias das indicações clínicas para as quais ela está sendo advogada.

De acordo com a portaria Nº 1418/GM de 24/07/2003, que dispõe sobre a criação do Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação do Ministério da Saúde, é importante que se incorporem evidências científicas e tecnológicas ao processo político de tomada de decisão nos diversos níveis do SUS, o que reforça a necessidade de que a decisão de cobertura pública dos procedimentos PET seja apoiada em evidências cientificamente aceitas de estudos de ATS. Igualmente importante também é a elaboração e realização de pesquisas e estudos voltados a estabelecer a efetividade das tecnologias em saúde nas condições locais de funcionamento dos serviços, que podem diferir daquelas existentes em situações experimentais e mesmo em condições usuais presentes em outros sistemas de saúde com peculiaridades e infra-estrutura física, técnica e de financiamento diversas do nosso.

Como decorrência do exposto, o Ministério da Saúde contratou o presente estudo, que tem por objetivo geral subsidiar o Ministério da Saúde nas suas decisões sobre a incorporação da cobertura dos procedimentos PET na tabela de reembolso do SUS, a partir de evidências obtidas com uma revisão sistemática dos estudos sobre o uso da PET em aplicações clínicas oncológicas selecionadas.

Informação sobre o valor da PET para um conjunto de aplicações oncológicas será obtida mediante a condução de uma revisão sistemática da literatura publicada, estratégia que utiliza uma abordagem científica para limitar os vieses e melhorar a acurácia das conclusões baseadas nos dados disponíveis. Os resultados de revisões

---

<sup>3</sup> Comunicação pessoal - DECIT, fevereiro 2004.

sistemáticas já empreendidas por diversos organismos e agências de ATS internacionais serão utilizados como ponto de partida para a revisão da literatura e é este o foco deste relatório ora apresentado.

O presente relatório encontra-se organizado da seguinte forma: após esta contextualização, segue-se uma apresentação da tecnologia de imagem — com foco na sua base técnica e em seus componentes— e de suas principais aplicações clínicas, explorando-se em particular seu potencial valor para a área oncológica. Discute-se a seguir, de forma muito breve, as principais estatísticas de incidência e mortalidade por câncer em nosso país, buscando situar o campo de aplicação da PET sob investigação nessa revisão. Detalhes sobre a metodologia utilizada para esta síntese compõem a seção seguinte. Os resultados que se seguem sobre o uso da PET nas diferentes aplicações oncológicas foram dispostos por localização tumoral e, para cada uma delas, são exploradas as evidências e as principais conclusões presentes nos documentos das diferentes revisões das Agências de ATS examinadas. Uma pequena conclusão, resumindo as evidências disponíveis, fecha este documento. Ao final, está disposta em anexo, a listagem de todas as referências bibliográficas utilizadas nas revisões das Agências, separadas por localização e revisão.

### **3. Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)**

A PET (do inglês Pósitron Emission Tomography) é uma modalidade diagnóstica não-invasiva, que usa radiofármacos para apreender e medir processos bioquímicos tissulares. Como outras técnicas de medicina nuclear, a PET demarca doença em termos de uma química regional quantitativamente anormal. Ela mede a atividade metabólica das células corporais, permitindo a investigação da perfusão, dos caminhos metabólicos e dos processos biomoleculares em estados normais e patológicos.

Sistemas de imagem PET são equipamentos complexos e de custo muito elevado porque sua instalação inclui não apenas o aparelho de imagem mas os custos adicionais de um ciclotron e de uma unidade de radioquímica, para produzir os isótopos de meia-vida curta utilizados nos procedimentos.

Desenvolvida a partir de paradigmas experimentais das ciências biológica e farmacêutica, a principal diferença entre TC, ultra-sonografia, MRI e a PET não é tecnológica. Ela reside, principalmente, na capacidade da tecnologia em detectar e caracterizar a doença por suas características biológicas em oposição à anatomia. As técnicas radiológicas tradicionais produzem imagens da anatomia e da estrutura

corporal, permitindo a visualização de mudanças causadas nestas pelas doenças. Entretanto, os processos bioquímicos estão também alterados no adoecimento e isto pode ocorrer bem antes de existirem mudanças evidentes na anatomia. A PET fornece imagens da função e da bioquímica corporais, permitindo a visualização de vários desses processos e, mesmo em doenças onde não existe uma anormalidade estrutural evidente (como a doença de Alzheimer), é capaz de demonstrar as alterações bioquímicas subjacentes.

Essa tecnologia utiliza derivados de compostos biologicamente ativos ou fármacos, marcados com emissores de pósitrons e que são processados internamente de uma maneira virtualmente idêntica às suas contrapartidas não-radioativas, fornecendo o mecanismo para registrar a atividade metabólica *in vivo*. A distribuição desses compostos pode ser medida com um tomógrafo PET, que produz imagens e índices quantitativos dos tecidos e órgãos corporais. Dessa maneira, o metabolismo da glicose, o transporte de aminoácidos, a síntese de proteínas, a divisão celular, o consumo de oxigênio, o fluxo sanguíneo e o *status* dos diversos neuroreceptores podem ser determinados. Processos bioquímicos como esses podem estar alterados em várias doenças e traçadores desses processos podem ser usados para detectar sua presença na ausência de alterações estruturais grosseiras ou o avanço das mesmas. Mais: o caminho futuro da tecnologia aponta para diagnósticos e terapias moleculares, já que pode ser usada para fazer a titulação *in vivo* de diversos medicamentos e drogas em seus locais de ação dentro dos sistemas orgânicos e para avaliar os resultados de processos biológicos modificados a partir de seus usos.

Apesar de parecer uma novidade, suas aplicações iniciais se remontam aos anos 70. Do mesmo modo que no caso do TC e da MRI, a difusão dessa tecnologia de imagem funcional, na segunda metade dos anos 90, vem se dando sem uma avaliação mais minuciosa — isto é, que leve em conta seu impacto no manuseio dos pacientes e no resultado clínico final de sua utilização — trazendo a sensação de um daqueles fenômenos de “*déjà vu*” (Balk e Lau, 2001).

### **Base Técnica da PET**

Diferentemente do TC e da MRI, que são técnicas de transmissão, a PET é uma técnica de emissão, envolvendo a colocação dentro do corpo sob exame de um elemento — moléculas radioativas — e o posterior mapeamento de sua posição, de dentro para fora.

Na PET, uma unidade tomográfica controlada por computador mapeia a distribuição de fármacos emissores de pósitrons, com o objetivo de reconstruir imagens

detalhadas do metabolismo, fisiologia e funções orgânicas (OTA, 1981). Ela envolve a administração de traçadores radioativos marcados com radionuclídeos emissores de pósitrons produzidos em um ciclotron hospitalar ou obtidos por eluição de gerador de radionuclídeos de meia-vida longa.

O termo pósitron refere-se ao tipo de partícula que o aparelho registra. Pósitrons são partículas similares aos elétrons mas com carga positiva; eles são emitidos em processos onde radionuclídeos artificialmente produzidos convertem um próton em um nêutron (por emissão da carga positiva ou captura de um elétron orbital). A exceção do hidrogênio, o núcleo de todos os elementos (não-radioativos) estáveis tem um número de nêutrons igual ou maior que o número de prótons. A produção de um emissor de pósitron instável (por exemplo, flúor<sup>18</sup>) envolve a adição de um próton a um isótopo estável em um acelerador (no caso do F<sup>18</sup> citado no exemplo, pela adição de um próton ao oxigênio<sup>18</sup>) ou, alternativamente, nêutrons podem ser removidos do núcleo pela utilização de um reator.

A imagem obtida com a PET inicia-se com a administração ao paciente (por via injetável ou inalatória) de um traçador metabolicamente ativo — uma molécula biológica que carrega associada um isótopo emissor de pósitron (por exemplo, C<sup>11</sup>, N<sup>13</sup>, O<sup>15</sup> ou F<sup>18</sup>), funcionando assim como um traçador. Depois de alguns minutos, o isótopo acumula-se na área do corpo ao qual a molécula tem afinidade. O núcleo radioativo instável, então, decai a um estado mais estável pela emissão de elétrons carregados positivamente (isto é, pósitron). O pósitron ejetado combina-se com um elétron quase instantaneamente e essas duas partículas sofrem um processo de aniquilação, emitindo sua energia de repouso (isto é, sua massa) sob a forma de dois fótons de alta energia (fótons 511 keV). Esses raios-gama emergem do corpo em direções opostas e podem ser detectados por uma combinação de cristais de cintilação — que converte os fótons de aniquilação à luz visível — e um tubo fotomultiplicador, que converte essa luz em um sinal eletrônico. Se dois detectores separados, dispostos em um arranjo de detectores ao redor do paciente, detectam os dois fótons ao mesmo tempo, eles são assumidos como tendo se originado do mesmo evento de aniquilação e o evento como tendo ocorrido no espaço definido por esses dois detectores. Porque esses fótons foram detectados com dois detectores separados ao mesmo tempo (detecção coincidente), o sítio de aniquilação pode ser localizado ao longo da linha que conecta os dois detectores. Após um grande número de eventos de aniquilação ser detectada, a distribuição do traçador emissor de pósitron é computacionalmente calculada a partir dos dados de projeção registrados. Essa distribuição, processada por um computador, dá origem, por procedimentos de

reconstrução tomográfica semelhantes àqueles usados em métodos anatômicos como a TC e a MRI, a imagens transversas, coronais e sagitais (National Academy of Sciences, 1996; Wagner Jr., 1998).

A aniquilação pósitron-elétron e a detecção coincidente são, pois, a base para a imagem PET. A tecnologia reconstrói uma imagem bidimensional, a partir de um conjunto de projeções unidimensionais obtidas de diferentes ângulos e pode também fazer reconstruções tridimensionais a partir de projeções bidimensionais (Fabey, 1996). As imagens resultantes correspondem a medidas da distribuição do isótopo, podendo ser usadas tanto para avaliar, qualitativamente, o local de acúmulos não usuais do traçador (por exemplo, em tumores), quanto para medir, quantitativamente, a captação do traçador, para um diagnóstico mais profundo ou o estadiamento de uma doença.

### **Evolução Tecnológica dos Sistemas PET**

A PET vem sendo investigada há mais de trinta anos e muito de seu atual estado-da-arte foi determinado tanto por esta experiência acumulada quanto pela necessidade de preencher as várias demandas clínicas da tecnologia, à medida que esta evoluiu.

Os sistemas PET têm sofrido rápidas mudanças tecnológicas, em particular na última década, estimuladas por um conjunto de fatores diversos: a ampla disponibilidade da <sup>18</sup>Fluorodeoxiglicose; o contínuo aumento na pesquisa clínica mostrando a eficácia da PET em diversas neoplasias, na doença arterial coronariana e em uma variedade de desordens neurológicas; as recentes mudanças no processo de aprovação dos radiofármacos utilizados nessa modalidade de imagem pelo FDA americano; e, as decisões mais recentes do HCFA e de vários seguros privados de reembolsar um número cada vez mais amplo de procedimentos PET (Phelps e Cherry, 1998).

Os atuais equipamentos de PET baseiam-se em desenvolvimentos ocorridos ao longo desse período de tempo, incluindo aqueles itens necessários para torná-los clinicamente úteis. O aumento de interesse na aplicação clínica da PET, particularmente na última década, tem conduzido a mudanças de *design*, tanto nos componentes da tecnologia utilizados para a produção química dos radiofármacos como naqueles voltados à aquisição e exposição das imagens radiológicas.

Como referido, a PET é uma tecnologia de imagem complexa e multicomponente. Dessa maneira, uma adequada compreensão da evolução tecnológica desses sistemas obriga a uma pequena descrição preliminar dos vários elementos constitutivos do sistema de imagem PET.

## Componentes da Tecnologia

Diferentemente do TC e da MRI, em que a tecnologia de imagem é constituída apenas pelo equipamento de imagem *per si* (o tomógrafo ou *scanner*), no caso da PET, esses sistemas são mais complexos, envolvendo não apenas os aparelhos que detectam a radiação resultante do decaimento do pósitron (que dará origem à imagem reconstruída), mas ainda o conjunto de equipamentos relacionados à produção dos radionuclídeos e sua posterior combinação a elementos biológicos, para que venham a funcionar como um radiotraçador.

Tradicionalmente, os componentes da tecnologia PET são subdivididos em dois grandes grupos: (1) **instrumentação**, que compreende o equipamento de imagem, com os vários tipos de detectores e de geometria de *design* dos aparelhos; e (2) **radioquímica**, relativa aos elementos envolvidos na produção e biossíntese dos compostos marcados com radionuclídeos emissores de pósitron (ciclotrons e geradores e unidades de síntese) e aos radiofármacos propriamente ditos.

### Instrumentação

O **scanner** PET é um equipamento similar, em aparência, ao tomógrafo computadorizado, que detecta a radiação resultante da aniquilação do pósitron e do elétron combinados. Imagens da detecção coincidente dos pósitron emitidos podem ser conseguidas usando dois tipos de gama-câmaras: (1) câmaras especificamente desenhadas para a imagem desse tipo de radioisótopos — os chamados sistemas PET-dedicados; e (2) gama-câmaras de dupla cabeça adaptadas para a imagem coincidente de emissores de pósitron, também chamados de sistemas “PET câmara-baseado”. Ambos sistemas têm capacidade de fazer imagens de todo o corpo mas as câmaras adaptadas são uma alternativa mais acessível e de menor custo que os sistemas dedicados.

Um tomógrafo PET pode ser descrito, de forma genérica, como um leito móvel que desliza, controlado por um controle remoto, através de uma abertura circular (*gantry*). Ao redor da abertura e dentro do *gantry*, existem vários anéis de detectores de radiação. Esses detectores de radiação emitem um breve pulso de luz cada vez que são atingidos pelos raios-gama procedentes dos radioisótopos dentro do corpo do paciente. O pulso de luz é amplificado por um fotomultiplicador e a informação é mandada ao computador que controla o aparelho. O computador trabalha os dados cintigráficos registrados e reconstrói o lugar exato onde cada pulso de radiação originou-se, mostrando a imagem como fosse um corte (secção) através da área sob exame (que pode seguir uma orientação horizontal ou vertical, respectivamente, cortes

transverso e coronal), a ser exposta no vídeo numa escala de cinza ou em cores (Sabbatini, 1997).

Os vários tipos de tomógrafos existentes diferenciam-se, fundamentalmente, em relação a duas variáveis — o material e número dos detectores e os diversos arranjos geométricos desses detectores nos sistemas PET — que respondem por diferenças na resolução espacial, na sensibilidade e na qualidade final das imagens obtidas.

Os primeiros sistemas PET empregavam detectores de iodeto de sódio (NaI), também bastante utilizados em gama-câmaras convencionais de uso em medicina nuclear. Esse tipo de material detector, contudo, tem limitações para o uso com fótons de 511 keV e ocorrem problemas de deterioração nas propriedades e performance dos cristais ao longo do tempo.

Posteriormente, detectores empregando germanato de bismuto (BGO) tornaram-se os preferidos para a imagem de pósitron, já que a maior densidade e propriedades não higroscópicas desses cristais garantem uma melhor resolução espacial. Mais recentemente, um novo cintilador para imagem de pósitron — oxiortossilicato de lutécio (LSO) — com vantagens para a obtenção dos dados e reconstrução de imagens tridimensionais.

Além de variações nos materiais dos detectores, diferentes arranjos geométricos desses detectores nos sistemas PET podem ser possíveis. Os principais tipos de *designs* dos sistemas PET são: (1) sistemas com anel completo de detectores, que se subdividem em sistemas com arranjo dos detectores com geometria (a) circular; (b) hexagonal; (c) octogonal; (2) sistemas de dupla cabeça que realizam apenas imagem de pósitron; (3) câmaras de duplo-propósito, que consistem de câmaras convencionais utilizadas para a obtenção de imagens de fóton único (ou seja, equipamentos de SPECT) que, com a remoção do colimador e adição de circuitos de coincidência, podem fornecer imagens de pósitron (Budinger, 1998; Phelps e Cherry, 1998). Cada um desses sistemas tem uma relação *custo/performance* diferente e que precisa ser levado em conta nos estudos de acurácia diagnóstica desta tecnologia de imagem.

### **Radioquímica**

Os elementos relacionados com a radioquímica da PET podem ser subdivididos em: (a) componentes envolvidos na produção de radionuclídeos e (b) radiofármacos propriamente ditos.

**Ciclotrons** são o tipo de acelerador mais comumente usado para produzir os radionuclídeos necessários à utilização da PET no meio médico. Neste componente

do equipamento, uma fonte de íons é usada para gerar os íons de hidrogênio a serem acelerados..

Ciclotrons são capazes de produzir diversos radionuclídeos ao mesmo tempo, permitindo o estudo de muitos processos biológicos, à medida que estes são incorporados a substratos metabólicos ou seus análogos. Os radionuclídeos produzidos por ciclotron são, com raras exceções (FDG<sup>18</sup>), compostos de meia-vida curta, necessitando por isso ser rapidamente convertidos aos compostos de interesse fisiológico para seu uso em estudos PET.

Alguns traçadores, como o gás oxigênio<sup>15</sup>, são administrados diretamente aos pacientes, enquanto outros são incorporados a radiofármacos, como 2-desoxi-fluor<sup>18</sup>-glicose (FDG) para o estudo do metabolismo da glicose. A incorporação a um radiofármaco envolve uma unidade de controle de processamento químico. Rápidos procedimentos de síntese química têm sido desenvolvidos e automatizados para incorporar os traçadores emissores de pósitron produzidos por ciclotrons aos radiofármacos apropriados, além de diminuir a exposição à radiação dos profissionais da radiofarmácia.

Embora a maioria dos estudos com PET seja realizada com traçadores produzidos por ciclotrons, alguns radionuclídeos — como o rubídeo<sup>82</sup> e o gálio<sup>68</sup> — podem ser obtidos de geradores. Os geradores são fontes simples para obtenção da radioatividade, podendo ser instalados na própria sala de exames, junto ao tomógrafo. Esses equipamentos necessitam de recargas periódicas, mas seus custos de compra e manutenção são significativamente inferiores aos de um ciclotron. Geradores produzem um único radiofármaco por vez e os isótopos produzidos dessa maneira são menos interessantes para estudos fisiológicos que aqueles produzidos por ciclotrons (Knapp e Mirazeh, 1994).

A instalação de um ciclotron requer uma sala de tamanho similar àquela necessária para o tomógrafo e ambos devem ser blindados para uma operação segura. Todos esses arranjos adicionam custos àqueles já significativos do equipamento *per si*. Assim, ciclotrons localizados junto ao setor de imagem têm custos de capital e de funcionamento inerentemente altos. Estudos que utilizem compostos com meia vida longa — dos quais o principal é o FDG<sup>18</sup>, que tem uma meia vida de 110 minutos — permitem a utilização de radiofármacos produzidos em unidades periféricas de imagem que se situem a uma distância de 1 a 3 horas de viagem da unidade produtora. Com isso, uma radiofarmácia regional pode suprir múltiplos centros de PET, eliminando a necessidade de um ciclotron intra-hospitalar (Robert e Milne, 1999).

## Radiofármacos

Os radiofármacos utilizados na PET servem a duas funções complementares. A primeira é aquela na qual um composto marcado é administrado a um paciente e um processo bioquímico ou fisiológico aberrante produz uma distribuição anormal do composto, que é visualizada como desvios da imagem de seu padrão normal. Nesse papel, típico dos agentes radiológicos de contraste clássicos, a qualidade da imagem é o mais importante critério na avaliação do procedimento. Na segunda função, o radiofármaco é um traçador para um dado processo bioquímico ou fisiológico particular e sua distribuição é usada para quantificar o processo biológico. Nesse caso, a fidelidade do radiofármaco enquanto traçador do processo sob investigação é primordial, enquanto a qualidade da imagem tem valor secundário.

Muitos radionuclídeos emissores de pósitrons exibem propriedades químicas que são úteis para o estudo de processos fisiológicos. Os radionuclídeos mais amplamente utilizados na PET são produzidos por ciclotrons, tais como o Flúor<sup>18</sup>, o Carbono<sup>11</sup>, o Oxigênio<sup>15</sup> e o Nitrogênio<sup>13</sup>, que possuem meia-vida de, respectivamente, 110; 20; 2 e 10 minutos. Estes radionuclídeos são isótopos de elementos que estão abundantemente presentes na natureza e que podem ser incorporados a compostos orgânicos sem alterar significativamente suas propriedades estruturais e biológicas. Além desses, o rubídio<sup>82</sup> é outro agente amplamente usado nas mensurações do fluxo miocárdico, estando disponível através de um gerador.

O N<sup>13</sup> e o O<sup>15</sup> — os dois radionuclídeos de meia-vida mais curta no clássico quarteto carbono, nitrogênio, oxigênio e flúor — possuem ainda uma química limitada, mas o número de compostos marcados com os outros dois radionuclídeos — o carbono<sup>11</sup> e o flúor<sup>18</sup> — têm se expandido enormemente e algumas centenas de produtos estão sendo examinados ou estão sob desenvolvimento como traçadores apropriados para uma legião de diferentes processos fisiológicos e bioquímicos.

A faixa de processos biológicos estudados com a PET também tem se ampliado. Os primeiros estudos de imagem com a tecnologia focavam no fluxo sanguíneo e no metabolismo. Estas medidas bioquímicas são, ainda, executadas mas o desenvolvimento de outros traçadores e de métodos mais sofisticados de análises de dados tem estendido o espectro de aplicações da tecnologia a aspectos mais específicos da fisiologia e bioquímica humanas.

## Estado Atual da Tecnologia PET

Importantes melhorias nos tomógrafos PET ocorreram desde que o primeiro equipamento de corte único foi desenvolvido. Os primeiros *scanners* construídos no

final dos anos 70 apenas podiam apresentar a imagem de um único corte de cada vez e, se mais de um corte era requerido, estes precisavam ser obtidos seqüencialmente. Atualmente, a maioria dos aparelhos consiste de múltiplos anéis de pequenos detectores, permitindo tanto a aquisição simultânea de múltiplos cortes transaxiais, englobando todos os órgãos, como a reconstrução das imagens em múltiplos planos, após os dados serem adquiridos apenas no plano transversal (Fabey, 1996). Paralelamente, houve também uma progressiva melhoria na resolução dos sistemas que, nos modelos presentemente disponíveis, chega a 1 a 2mm (Rich, 1997).

Além disso, as gerações mais recentes dos aparelhos de PET contêm septos entre os vários planos de detectores para limitar a detecção da coincidência do evento àqueles detectores diretamente cruzados ou nos planos adjacentes, melhorando significativamente a qualidade da imagem. Em alguns dos aparelhos, esses septos podem ser removidos/retraídos para permitir que eventos coincidentes sejam registrados por detectores em todos os planos dentro do *scanner* e não apenas nos planos adjacentes (PET tridimensional), melhorando a sensibilidade e qualidade de imagem dos estudos e reduzindo o tempo de exame (Budinger, 1998).

A incorporação das diversas melhorias citadas possibilitou que o *design* PET se tornasse técnica e operacionalmente factível na medida em que reduziu o custo e a complexidade do equipamento de imagem.

Na atualidade, existem quatro *designs* dominantes no mercado: (1) *scanners* PET com anel completo, operando em duas ou três dimensões; (2) *scanners* PET com anel rotatório parcial; (3) gama-câmaras modificadas para imagem coincidente; e (4) gama-câmaras modificadas com colimador de alta-energia para fótons de 511 keV.

Tomógrafos de anel pleno são o produto final da evolução de muitas gerações de sistemas PET e apresentam uma maior resolução de imagem mas, também, o maior custo. Com uma exceção, todos os sistemas comerciais desse tipo empregam arranjos circulares de detectores em bloco de BGO, o que dispensa qualquer movimento do *gantry* que sustenta os detectores, conferindo duas grandes vantagens: (1) redução dos artefatos decorrentes do movimento dos traçadores, órgãos ou do paciente durante o exame; e (2) redução dos custos e dos problemas de manutenção associados ao movimento eletromecânico do *gantry*. Além disso, esse tipo de sistema pode ser operado tanto para imagens bi como tridimensionais. Outra configuração dos sistemas de anel completo é aquela que utiliza um arranjo hexagonal em que cada lado do hexágono é uma gama-câmara retangular de cristais de NaI. Em virtude da

utilização de cristais de NaI, seu preço de venda é cerca de 60% do valor dos sistemas que empregam cristais de BGO (Phelps e Cherry, 1998).

Outro tipo de *design* existente é o dos sistemas de dupla cabeça que realizam apenas imagem de pósitron. Porque não possui um anel completo, o sistema tem que rodar para coletar os dados necessários a reconstrução da imagem, o que é conseguido através da tecnologia de anéis deslizantes comuns aos TC de raios-X. A eficiência desse equipamento em termos de sensibilidade e qualidade de imagem é tão alta quanto a dos sistemas de anel completo quando operam com imagens bidimensional mas significativamente menor que a desses sistemas no modo 3-D. Como cerca de 60% do custo total de um *scanner* de anel completo com detectores BGO reside no preço dos detectores com a eletrônica e fototubos associados, uma vantagem desse tipo de *design* PET é seu menor preço.

As duas últimas modalidades de sistemas PET — chamadas “câmaras de duplo-propósito” — surgiram mais recentemente e consistem de câmaras convencionais utilizadas para a obtenção de imagens de fóton único (ou seja, equipamentos de SPECT) que, com a remoção do colimador e a adição de circuitos de coincidência, podem fornecer imagens de pósitron.

O uso desse tipo de gama-câmaras para fazer imagens da aniquilação de fótons foi primeiramente sugerido no início dos anos 70. Embora radionuclídeos emissores de pósitron não estivessem amplamente disponíveis na época, nem suas aplicações clínicas claramente identificadas, o desenvolvimento de tais sistemas foi, primariamente, detido por significativas dificuldades técnicas. Estas dificuldades conduziram ao desenvolvimento de sistemas PET específicos ou dedicados, otimizados para a detecção coincidente de fótons 511 keV procedentes do processo de aniquilação do pósitron.

O avanço da tecnologia permitiu o desenvolvimento comercial desses sistemas modificados, equipamentos que operam (e custam) como câmaras de dupla cabeça convencionais mas nos quais os detectores são alterados, de modo a possibilitar imagens tanto de fóton único quanto de pósitron. Ou seja, nesse caso, a PET está sendo fundida à medicina nuclear convencional via a incorporação da imagem de pósitron às câmaras convencionais e também a incorporação de radiofármacos PET aos radiofármacos tradicionais.

Isso tem importantes implicações para a difusão da tecnologia de imagem PET. A maioria dos hospitais de grande porte tem gama-câmaras convencionais mas, até recentemente, não era possível fazer imagens de radionuclídeos emissores de

pósitron, dado limitações técnicas e problemas de performance que interferiam negativamente com a resolução espacial e com a qualidade final da imagem obtida por esses equipamentos mistos. Estudos mais recentes demonstrando o maior potencial de aplicações clínicas da PET usando o FDG<sup>18</sup> têm renovado o interesse na possibilidade de realizar esses exames com gama-câmaras modificadas, levando vários fabricantes a modificarem seus equipamentos para obter imagens de pósitron. Melhorias na tecnologia são ainda necessárias para um bom uso clínico rotineiro, mas tais câmeras poderão tornar-se amplamente disseminadas por serem tecnicamente mais simples que a PET e, com mudanças futuras no *design*, são prováveis de se tornar um elemento fundamental na medicina nuclear clínica (Robert e Milne, 1999).

Finalmente, uma última inovação relativa aos tomógrafos PET que merece menção, pelo seu caráter facilitador da difusão e de abertura de mercado, são os equipamentos montados em bases móveis. Seguindo um caminho que já tinha sido experimentado (e bem sucedido) com outras tecnologias de imagem, como o TC e a MRI, o surgimento desse componente da trajetória tecnológica foi motivado pelos altos custos da tecnologia PET (que atinge valores de até US\$ 4 milhões para alguns aparelhos), inviáveis para pequenas instituições. Nesses sistemas móveis, graças a melhorias que permitiram significativas reduções no tamanho e peso dos *scanners* e uma maior simplicidade de operação, uma unidade PET-dedicada é integrada a um *trailer* ou caminhão especialmente desenhado e é suprida por radioisótopos (FDG<sup>18</sup>) procedentes de um fornecedor regional. A produtividade desses sistemas é semelhante ao das unidades fixas (8 a 10 pacientes/8 horas de trabalho), com preços dos procedimentos oscilando em torno de US\$ 1.200,00 a 1.600, incluindo os custos do radioisótopo. Como os valores de reembolso do *Medicare* (e da maioria dos demais seguros) para as aplicações aprovadas situam-se na faixa de US\$ 1.900,00 a 2.500,00, mesmo pequenas instituições de saúde podem prover serviços de PET a um risco financeiro mínimo (Czernin, 2000). Isso levou à constituição de um nicho de mercado que vem se tornando extremamente significativo e explorado pelos grandes fabricantes desse segmento de imagem.

Cabe agora explorar o estado-da-arte dos componentes dedicados à produção dos radiofármacos, cuja tendência atual vem sendo de pequenos ciclotron dedicados que podem ser operados de um terminal de computador. Esses novos sistemas são autoblindados, fáceis de operar e requerem bem menos espaço que as versões originais. A síntese dos radiofármacos usados na PET é automatizada com utilização mínima de um operador que, do computador, conduz a produção de quantidade definida dessas substâncias pelo ciclotron. Este modo de ação diminui a necessidade

de radioquímicos ou de operadores de ciclotron mais qualificados e permite a síntese dos dois radiofármacos mais utilizados na PET clínica —  $N^{13}$  e  $FDG^{18}$ .

Uma outra inovação que vem ganhando espaço no que se refere a radioquímica da PET, porque reduz tanto os requerimentos de capital como os custos anuais de operação de um ciclotron, é organizacional e não tecnológica *stricto sensu*: a centralização da produção de radioisótopos com posterior distribuição a centros satélites de PET, possuidores apenas de equipamentos de imagem. Como os isótopos emissores de pósitron mais freqüentemente utilizados na PET têm meia-vida muito curta (de 2 minutos a 2 horas), eles não podem, na maioria dos países, serem disponibilizados a partir de um único sítio de fabricação nacional centralmente localizado. Uma configuração alternativa é aquela onde um ciclotron é construído em um único ponto de dada região, com diversos centros satélites de PET comprando radiotraçadores desta unidade de produção de isótopos. Embora os custos de comprar e instalar a unidade produtora de radioisótopos seja semelhante à configuração mais tradicional, uma fonte adicional de receitas — a venda dos radiotraçadores — torna-se disponível para contrabalançar algumas das despesas. Os custos de desenvolver as unidades satélites de PET da região são expressivamente mais reduzidos e as despesas do ciclotron são divididas entre esses centros. Essa configuração alternativa tem também a vantagem de evitar a ociosidade do ciclotron, mas o tipo de radioisótopos disponíveis e o acesso aos mesmos dependem da localização geográfica das unidades satélites, em particular no que se refere a suas distâncias da unidade produtora dos radioisótopos e aos meios de transporte possíveis (Conti et al., 1994).

Este tipo de arranjo é bastante factível por várias razões. Primeiro, a maioria dos procedimentos clínicos da PET utiliza compostos  $F^{18}$ , o que permite a todos os centros de imagem oferecer os serviços. O contínuo desenvolvimento de isótopos produzidos por geradores e de análogos fluoretados de outros radiofármacos úteis pode também aumentar a capacidade desses centros satélites mais distantes de oferecer serviços de PET. Além disso, um ciclotron pode produzir muito mais radiofármacos que um único *scanner* pode ser capaz de utilizar. Um ciclotron médico da atual geração pode produzir mais de 96 doses ao dia. Baseado em uma taxa de uso de 8 doses por *scanner*/dia, mais de doze tomógrafos podem ser servidos por um único ciclotron.

Todos os avanços acima mencionados apontam para uma maior facilidade de difusão da tecnologia PET nos sistemas de saúde, reforçando a necessidade de estudos que avaliem seu valor e seus potenciais benefícios para o cuidado em saúde.

#### **4. Aplicações Clínicas da PET**

Atualmente, as aplicações clínicas recomendadas concentram-se em 3 áreas: oncologia, cardiologia e desordens neuropsiquiátricas.

O uso em oncologia tem crescido significativamente desde o desenvolvimento dos equipamentos de corpo total e mais de 70% dos exames hoje realizados com PET são solicitações de departamentos e serviços oncológicos (INAHTTA, 1999).

Embora comece dentro de um órgão específico, o câncer é uma doença sistêmica cujas conseqüências mais devastadoras resultam de suas metástases. A imagem PET com FDG de todo corpo permite a inspeção do metabolismo da glicose em todos os órgãos em um único exame, melhorando a detecção e estadiamento do câncer, a seleção do tratamento e a avaliação da resposta terapêutica.

A TC e MRI são técnicas anatômicas de imagem de alta resolução usualmente utilizadas em oncologia para detectar e confirmar a presença de neoplasia, fornecer informações sobre o tamanho e a localização do tumor e seu grau de disseminação/extensão, para guiar biópsias, para ajudar a planejar radioterapia ou cirurgia e para determinar a responsividade do câncer aos tratamentos estabelecidos. Apesar de seus usos disseminados, persistem preocupações de que o uso destas técnicas de imagem possam resultar em falso-positivos devido a sua incapacidade de visualizar pequenos volumes de doença (diâmetros menores que 1 cm) e em falso-positivos devido a sua incapacidade de distinguir entre massas tumorais viáveis/residuais e massas resultantes de tecido necrótico ou cicatricial.

Métodos funcionais como a PET podem estabelecer parâmetros tissulares metabólicos ou funcionais que podem auxiliar nestas distinções. As áreas neoplásicas habitualmente têm um metabolismo mais intenso que o tecido são circunvizinho, concentrado os traçadores, em particular o FDG, mesmo numa fase precoce e com a neoplasia ainda de pequeno tamanho. Na medida em que, ao invés de utilizar desvios anatômicos para identificar áreas de anormalidade, a PET com FDG mede primariamente o metabolismo e a função em oposição à estrutura, esta tecnologia de imagem pode ser uma técnica mais acurada para o diagnóstico, estadiamento e decisões de tratamento em oncologia.

Até meados da década de 80, a única aplicação clínica aceita da PET em oncologia era a diferenciação entre recorrência tumoral e cicatrizes pós-tratamento em tumores cerebrais e, mesmo que muitos médicos considerem que a tecnologia tem um importante papel diagnóstico em oncologia, oncologistas e radiologistas possuem ainda algumas reservas.

Sumarizando, em oncologia, são os principais benefícios que as imagens com PET apresentariam em relação às estratégias diagnósticas alternativas são: (a) provisão da mesma informação diagnóstica para estadiamento e avaliação de recidivas, a um menor custo; (b) provisão de informações mais acuradas, melhorando o processo de estadiamento, em particular pela redução no número e extensão de procedimentos cirúrgicos, quando se demonstra que a doença está mais disseminada que o esperado; (c) possibilidade de predição precoce da resposta da doença à quimioterapia, melhorando os resultados e diminuindo o custo de tratamentos desnecessários. Um estudo mais detalhado do papel da PET nas várias neoplasias, tomando por base o que já foi produzido por agências internacionais de ATS, é exatamente o foco deste relatório.

Já em cardiologia, as principais aplicações potenciais da PET incluem: (a) avaliação da viabilidade miocárdica, em doentes com doença coronariana com disfunção cardíaca, permitindo uma melhor seleção de pacientes para processos de revascularização e evitando angiografias, angioplastias e *bypass* em pacientes que não se beneficiariam com esses procedimentos; e (b) diagnóstico de doença coronariana nos casos com outras investigações inconclusivas. Não existe, contudo, muito consenso entre os especialistas acerca do futuro papel da PET na área cardiológica: a Associação Americana de Cardiologia, revendo os dados disponíveis, não identificou uma maior acurácia diagnóstica da PET em relação a SPECT na detecção de doença coronariana (Robert e Milne, 1999).

Antes do rápido aumento no uso da PET em oncologia, a maioria das aplicações clínicas e de pesquisa concentrava-se em desordens neurológicas e psiquiátricas, onde a tecnologia ajuda a revelar lesões não detectáveis em exames anatômicos, fornecendo informações sobre propriedades bioquímicas e fisiológicas dos tecidos normais e doentes e determinando a integridade funcional das regiões adjacentes a lesões cerebrais. As aplicações clínicas potenciais da PET em desordens neuropsiquiátricas incluem: (a) avaliação pré-cirúrgica de epilepsia, com localização não invasiva de focos epiletogênicos em pacientes com epilepsia parcial; (b) biópsia guiada em tumores cerebrais; (c) avaliação de tumores cerebrais primários; (d) diagnóstico de demência; (e) seleção de pacientes com AVC para tratamento cirúrgico (Wagner, 1998).

Os atuais sistemas disponíveis, em particular aqueles do tipo dedicado para exame de corpo total, possuem uma satisfatória resolução e qualidade de imagem para as principais indicações clínicas, mas progressos quanto a esses parâmetros continuam a ser uma demanda técnica importante, o que tem estimulado os fabricantes de

equipamentos PET a focar sua pesquisa e desenvolvimento em instrumentação (novos cintiladores e geometrias) e em novos *softwares*, que melhorem a performance, reduzam custos e tornem a operação dos sistemas mais “amigável” aos usuários (Budinger, 1993; 1998). Por outro lado, a sinalização da necessidade de maior definição anatômica tem levado à produção comercial de sistemas híbridos, que conjugam tecnologia do TC e PET e permitem a fusão de dados de imagens anatômicas e fisiológicas (Bruce, 2000; Bankhead, 2001).

Finalmente, entraves à difusão e ao amplo acesso de médicos e pacientes, decorrentes do alto preço da tecnologia e de sua complexidade técnica e operacional, apontaram a necessidade de desenvolvimentos tecnológicos redutores de custo, não apenas na forma de novos equipamentos mais baratos, mas de modificações de equipamentos SPECT tradicionais que permitissem a utilização de tecnologias de medicina nuclear já implantadas e difundidas, e de inovações técnicas e operacionais relacionadas aos componentes envolvidos na produção dos radiotraçadores.

Embora se reconheça o imenso potencial da tecnologia, os altos custos de aquisição e operação exigem uma definição clara da sua utilidade em todos os campos da medicina, estabelecendo os limites do método, cotejada com as outras tecnologias concorrentes, com custos mais acessíveis.

## **5. Câncer – O problema no Brasil<sup>4</sup>**

O câncer configura-se como um grande problema de saúde pública, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento.

As estatísticas mundiais mostram que no ano 2000, ocorreram 5,3 milhões de casos novos de câncer em homens e 4,7 milhões em mulheres, e que 6,2 milhões de pessoas morreram por essa causa (3,5 milhões de homens e 2,7 milhões de mulheres), correspondendo a 12% do total de mortes por todas as causas (cerca de 56 milhões).

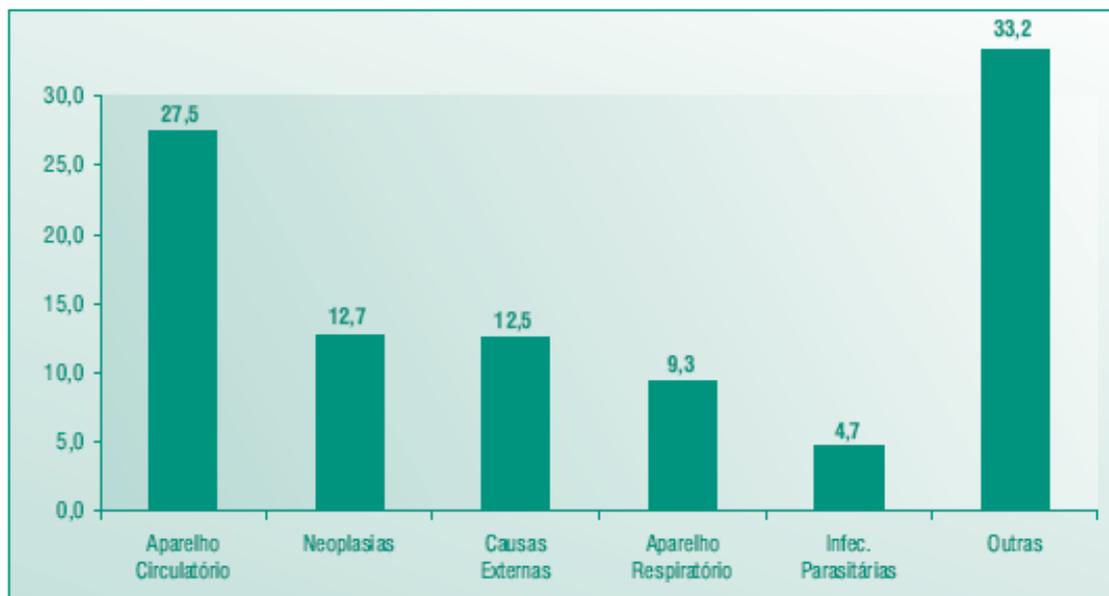
Em 2003, o Ministério da Saúde e o INCA liberaram as estimativas de casos novos de câncer no Brasil. Os dados para o cálculo das taxas de incidência e do número de casos novos de câncer foram obtidos através dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), supervisionados pelo INCA/MS, e os de mortes por neoplasias a partir do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde.

---

<sup>4</sup> As informações constantes nessa seção foram retiradas das Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, publicação do INCA/Ministério da Saúde disponível in: <http://www.INCA.gov.br/estimativas/2003/>

Segundo essa fonte, em 2000, as neoplasias representaram a segunda causa de morte em nosso meio, sendo responsável por 12,7% do total de óbitos, conforme se pode ver na figura abaixo.

**Figura 1 — Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil - 2000**



Fonte: INCA, 2003, p. 71.

A distribuição destes cânceres segundo localização, também para o ano de 2000, revela que as cinco neoplasias mais importantes em termos de mortalidade absoluta e proporcional no país são: (1) traquéia, brônquios e pulmão; (2) estômago; (3) mama; (4), próstata; e (5) cólon, reto e ânus, conforme disposto abaixo.

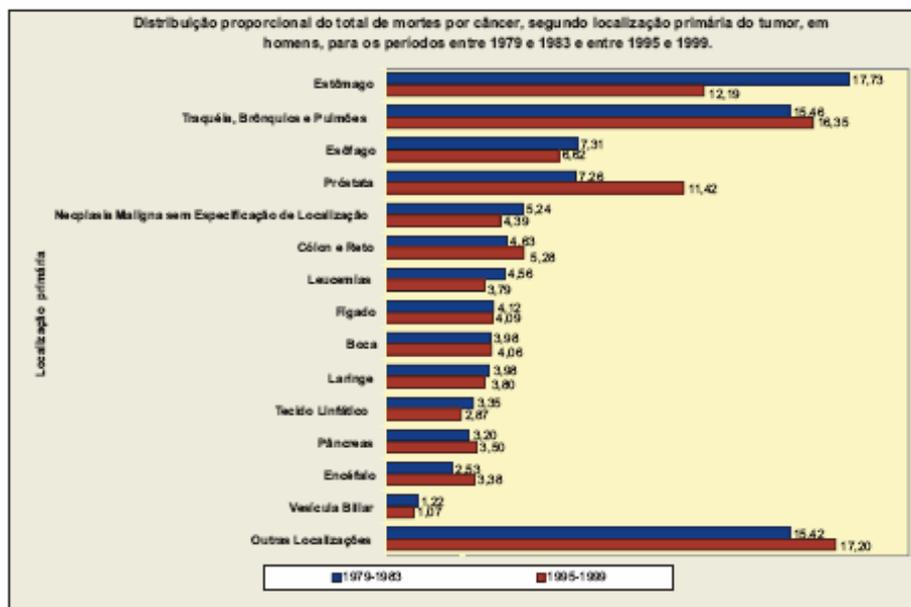
**Figura 2 — Distribuição absoluta e proporcional de óbitos por câncer no Brasil, em 2000**

CID 10	Localização primária	Óbitos	%
C33-34	Traquéia, brônquios e pulmões	14.715	12,65
C16	Estômago	10.955	9,42
C50	Mama	8.390	7,21
C61	Próstata	7.489	6,44
C18-21	Cólon, reto e ânus	7.696	6,62
C15	Esôfago	5.307	4,56
C22	Fígado e vias biliares intrahepáticas	5.040	4,33
C71-72	Meninge, encéfalo e outras partes do sistema nervoso central	5.008	4,31
C25	Pâncreas	4.408	3,79
C91-95	Leucemias	4.511	3,88
C53	Colo do útero	3.953	3,40
C00-10	Cavidade Oral	3.299	2,84
C54-55	Corpo e partes não especificadas do útero	2.804	2,41
C32	Laringe	2.427	2,09
C82-85	Linfoma não-Hodgkin	2.768	2,38
C67	Bexiga	2.015	1,73
C56	Ovário	1.947	1,67
	Outras localizações	23.593	20,28
	<b>Total</b>	<b>116.325</b>	<b>100,00</b>

Fonte: INCA, 2003, p. 28.

Alguns cânceres vêm crescendo em proporção em termos de óbitos, com particular destaque, no período entre 1979-83 e 1995-99, das neoplasias de próstata; cólon e reto, e pulmão entre os homens, e de pulmão, mama, e cólon e reto, entre as mulheres.

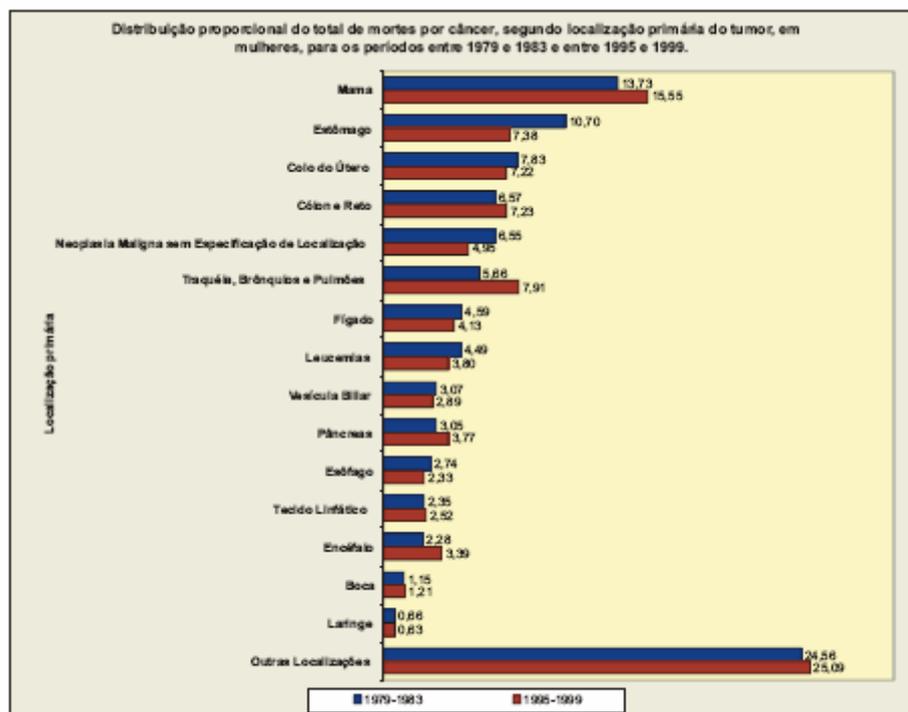
**Figura 3 — Distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, em homens, para os períodos entre 1979-1983 e entre 1995-99.**



Nota: Os valores apresentados no gráfico encontram-se em percentual.

Fonte: INCA-2002, p. 25.

**Figura 4— Distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, em mulheres, para os períodos entre 1979-1983 e entre 1995-99.**

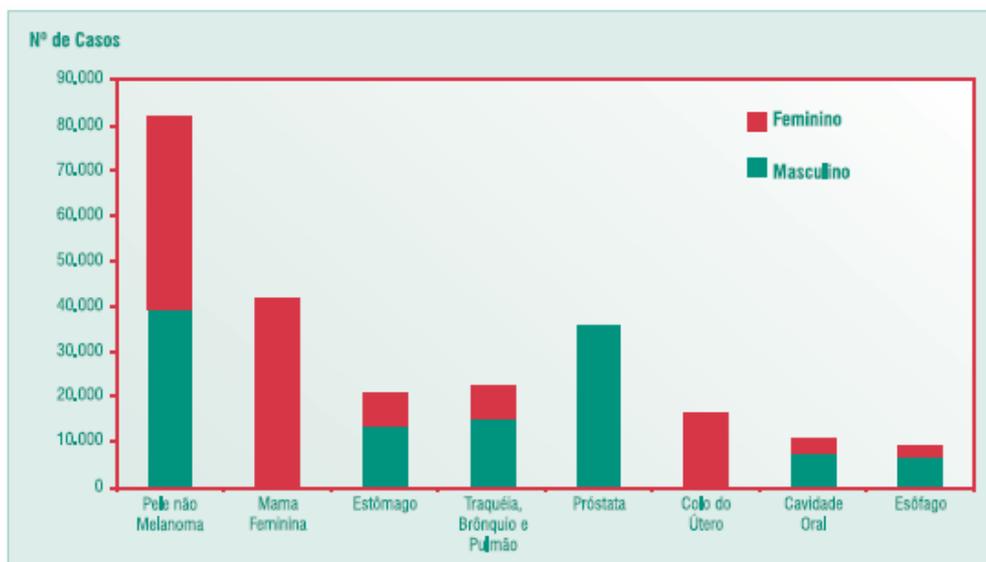


Nota: Os valores apresentados no gráfico encontram-se em percentual.

Fonte: INCA-2002, p. 25.

Para 2003, o Ministério da Saúde estima que, em todo o Brasil, ocorrerão 402.190 casos novos e 126.960 óbitos por câncer. A distribuição estimada dos tipos mais incidentes de câncer para esse ano encontra-se disposta abaixo.

**Figura 5 — Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2003, na população brasileira**



Fonte: INCA, 2003, p. 71.

Para o sexo masculino, são esperados 186.155 casos novos e 68.350 óbitos, enquanto que, para o sexo feminino, são estimados 216.035 casos novos e 58.610 óbitos. Estima-se que o principal câncer a acometer a população brasileira será o câncer de pele não melanoma (82.155 casos novos), seguido pelas neoplasias malignas da mama feminina (41.610 casos novos), próstata (35.240 casos novos), pulmão (22.085 casos novos) e estômago (20.640 casos novos).

Segundo as estimativas do INCA, as maiores taxas de incidência entre os homens serão devidas ao câncer de pele não melanoma (44,84/100.000), próstata (40,49/100.000), pulmão (17,41/100.000), estômago (15,67/100.000) e cólon e reto (10,96/100.000) enquanto que, nas mulheres, destacam-se as neoplasias malignas da pele não melanoma (47,80/100.000), mama (46,35/100.000), colo do útero (18,32/100.000), cólon e reto (11,73/100.000) e estômago (7,81/100.000).

Utilizando-se a série histórica disponível de taxas de mortalidade por câncer no Brasil, por topografia, este Instituto estima que, para o ano 2003, o câncer de pulmão (13,00/100.000) será a primeira causa de morte por câncer no sexo masculino, seguido do câncer de próstata (9,47/100.000), estômago (8,45/100.000), esôfago (4,97/100.000) e cólon e reto (4,24/100.000). Estima também que o câncer da mama, feminina (10,40/100.000) manter-se-á como a primeira causa de morte em mulheres,

seguido pelo câncer de pulmão (5,45/100.000), cólon e reto (4,73/ 100.000), colo do útero (4,58/100.000) e estômago (4,27/100.000).

**Figura 6— Estimativas para o ano 2003 de número de casos novos e de óbitos por câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária, Brasil.**

Localização Primária Neoplasia maligna	Estimativa de casos novos			Estimativa de óbitos		
	Masculino	Feminino	Total	Masculino	Feminino	Total
Pele não Melanoma	39.000	43.155	82.155	510	365	675
Mama Feminina	–	41.610	41.610	–	9.335	9.335
Traqueia, Brônquio e Pulmão	15.165	6.920	22.085	11.315	4.915	16.230
Estômago	13.630	7.010	20.640	7.330	3.815	11.145
Colo do Útero	–	16.480	16.480	–	4.110	4.110
Próstata	35.240	–	35.240	8.230	–	8.230
Cólon e Reto	9.530	10.545	20.075	3.700	4.270	7.970
Esôfago	6.775	2.120	8.895	4.320	1.275	5.595
Leucemias	4.065	3.315	7.380	2.510	2.095	4.605
Cavidade Oral	7.750	2.885	10.635	2.540	705	3.245
Pele Melanoma	2.185	2.185	4.370	645	480	1.125
Outras Localizações	52.815	79.810	132.625	27.250	27.245	54.495
<b>Total</b>	<b>186.155</b>	<b>216.035</b>	<b>402.190</b>	<b>68.350</b>	<b>58.610</b>	<b>126.960</b>

Fonte: INCA, 2003, p. 29.

**Figura 7 — Estimativas para o ano 2003 das taxas brutas de incidência e mortalidade por 100.000 e de número de casos novos e de óbitos por câncer, em homens, segundo localização primária.**

Localização Primária Neoplasia maligna	Estimativa dos Casos Novos				Estimativa dos Óbitos			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta
Pele não Melanoma	39.000	44,84	15.260	80,39	510	0,57	180	0,67
Traqueia, Brônquio e Pulmão	15.165	17,41	4.665	24,61	11.315	13,00	3.475	18,40
Estômago	13.630	15,67	3.760	19,74	7.330	8,45	2.020	10,66
Próstata	35.240	40,49	11.300	59,71	8.230	9,47	2.615	13,74
Cólon e Reto	9.530	10,96	3.570	18,76	3.700	4,24	1.340	7,02
Esôfago	6.775	7,81	1.590	8,30	4.320	4,97	990	5,21
Leucemias	4.065	4,67	1.235	6,47	2.510	2,87	755	3,87
Cavidade Oral	7.750	8,93	2.545	13,25	2.540	3,13	885	4,59
Pele Melanoma	2.185	2,46	700	3,52	645	0,71	235	1,00
Outras Localizações	52.815	60,66	11.485	60,45	27.250	31,30	7.665	40,35
<b>Total</b>	<b>186.155</b>	<b>213,84</b>	<b>56.110</b>	<b>295,44</b>	<b>68.350</b>	<b>78,51</b>	<b>20.160</b>	<b>106,20</b>

Fonte: INCA, 2004, p. 38.

**Figura 8 — Estimativas para o ano 2003 das taxas brutas de incidência e mortalidade por 100.000 e de número de casos novos e de óbitos por câncer, em mulheres, segundo localização primária**

Localização Primária Neoplasia maligna	Estimativa dos Casos Novos				Estimativa dos Óbitos			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta
Pele não Melanoma	43.155	47,80	11.370	53,95	365	0,37	140	0,43
Mama Feminina	41.610	46,35	16.915	80,22	9.335	10,40	3.740	17,80
Traquéia, Brônquio e Pulmão	6.920	7,72	2.340	11,07	4.915	5,45	1.665	7,86
Estômago	7.010	7,81	2.250	10,72	3.815	4,27	1.250	5,90
Colo do Útero	16.480	18,32	5.450	25,90	4.110	4,58	1.365	6,47
Côlon e Reto	10.545	11,73	4.310	20,45	4.270	4,73	1.690	7,99
Esôfago	2.120	2,33	485	2,19	1.275	1,39	315	1,36
Leucemias	3.315	3,69	1.095	5,17	2.095	2,33	690	3,21
Cavidade Oral	2.885	3,22	1.155	5,42	705	0,75	295	1,19
Pele Melanoma	2.185	2,40	730	3,43	480	0,50	190	0,69
Outras Localizações	79.810	88,87	27.990	132,88	27.245	30,34	8.290	39,35
<b>Total</b>	<b>216.035</b>	<b>240,57</b>	<b>74.090</b>	<b>351,75</b>	<b>58.610</b>	<b>65,16</b>	<b>19.630</b>	<b>93,29</b>

Fonte: INCA, 2004, p. 38.

Os dados acima colocados revelam por si só a importância que as neoplasias possuem como causa de adoecimento e morte, bem como de consumo de recursos de saúde, em nosso país.

Essas taxas de incidência e mortalidade são importantes também para orientar os investimentos e os usos das tecnologias em saúde em nosso meio, entre os quais aqueles referentes a PET, cuja importância em oncologia é crescente e aparentemente plena de potencialidades, como se faz ver pela seção precedente e pelo que pode ser mais bem avaliado na síntese específica por localização oncológica realizada na seção que trata dos resultados das revisões das Agências de ATS executadas nesta síntese.

## 6. Metodologia

Conforme já mencionado, o trabalho ora apresentado compreendeu um levantamento e síntese das avaliações sobre o uso da PET produzidas por agências internacionais de Avaliações Tecnológica em Saúde. O foco da análise foi o emprego da PET na área de oncologia, abrangendo diferentes indicações do uso dessa tecnologia nesse contexto.

Abaixo seguem informações mais bem detalhadas sobre as características e métodos utilizados para a síntese apresentada.

## **Equipe de revisores**

A equipe foi formada por oito revisores com formação e atuação em diferentes áreas de conhecimento e prática, incluindo Planejamento e Administração em Saúde Coletiva (uma médica, coordenadora da pesquisa, e um economista), Epidemiologia (dois médicos), Clínica Médica/Oncologia (dois médicos), Radiologia (um médico) e Medicina Nuclear (um enfermeiro). Os revisores que atuam nas três últimas áreas, também apresentam formação e experiência profissional na área de Planejamento e Administração em Saúde Coletiva. Por fim, a coordenadora do estudo tem, como linha principal de pesquisa, a Avaliação Tecnológica em Saúde, particularmente a avaliação de tecnologias de imagem.

Todos os membros da equipe participaram das atividades relativas à identificação e seleção de revisões; planejamento e elaboração do instrumento de coleta de dados; coleta de dados; síntese de resultados e redação do relatório.

## **Fontes de dados e critérios para a seleção de avaliações das Agências de ATS**

Foi realizada uma busca de avaliações tecnológicas sobre a PET nos *sites* das principais agências internacionais públicas e privadas de ATS (Anexo 1), tomando como base inicial aquelas pertencentes a INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment<sup>5</sup>), rede estabelecida em 1993 e que congrega hoje 42 agências membros em 21 países, das Américas Latina e do Norte, Europa, Austrália e Nova Zelândia. Adicionalmente, informações procedentes de páginas de *links* das diversas agências consultadas bem como de outras informações obtidas a partir das revisões obtidas foram também verificadas como forma de ampliar este espectro.

Foram empregados os seguintes critérios para a seleção das avaliações que serviram de base para a realização da presente análise:

- ✓ Uso da PET na área de oncologia;
- ✓ Aplicações da PET restritas ao radiofármaco 2-[18F]fluoro-2-D-glicose (<sup>18</sup>FDG);
- ✓ Avaliações tecnológicas da PET publicamente disponíveis;
- ✓ Idiomas de publicação: inglês, espanhol e francês;
- ✓ Período de publicação: janeiro de 1996 a junho de 2004.

---

<sup>5</sup> INAHTA — <http://www.inahta.org/>

Considerando os critérios acima descritos, foram selecionadas vinte e oito revisões realizadas por treze agências de ATS. Nas Tabela 1 e 2 são apresentadas, respectivamente, informações sobre as agências que tiveram revisões selecionadas e informações sobre essas revisões.

A maioria das avaliações publicamente disponíveis foi obtida diretamente (*download*) em meio magnético nos *sites* das agências. Entretanto, para algumas foi necessário solicitar a cópia impressa do relatório. Para estas últimas, só foram incluídas no relatório aquelas que foram recebidas em tempo hábil para a realização da presente análise.

Algumas avaliações realizadas apenas estavam disponíveis na língua original das agências, sem versão nas línguas incluídas nos critérios de seleção acima, não tendo por isso sido utilizadas nesta revisão e síntese (como foi o caso das empreendidas pelas agências de ATS sueca, norueguesa e dinamarquesa).

Por fim, esta síntese ateu-se apenas a revisões, não sendo computados simples relatos ou informes, independente se seu tamanho<sup>6</sup>.

Na Tabela 3 são apresentadas, para cada revisão avaliada, as informações relativas ao ano de publicação, o período avaliado e as localizações oncológicas estudadas. Verifica-se uma grande variabilidade no número e tipo de localizações estudadas em cada revisão, havendo um predomínio de revisões que cobriram períodos até 2001 ou 2002.

### **Coleta de dados e síntese de resultados**

No Anexo 2 é apresentado o instrumento empregado para a coleta de dados dos relatórios das revisões. Esse instrumento foi especialmente desenvolvido para esse fim, tomando por base os manuais de orientação para o planejamento/execução de revisões sistemáticas divulgados pela Cochrane (2004). O instrumento foi delineado para a captação dos seguintes domínios de dados:

- ✓ Identificação - abrangendo dados relativos à agência responsável pela revisão, país, título da revisão e ano de publicação;
- ✓ Questão a ser respondida – localização do câncer e indicações;

---

<sup>6</sup> Foi o caso, por exemplo, de um relatório da agência escocesa HTBS, de 2002 (*Use of PET imaging for cancer in Scotland*), e outro da agência australiana MSAC, de 2000 (*Report of the Review of Pósitron Emission Tomography*), duas publicações volumosas que versavam mais sobre relatos de avaliações anteriores realizadas (e incluídas nesta síntese) do que revisões novas ou atualizações. As referências completas, contudo, encontram-se na bibliografia ao final deste documento.

- ✓ Fontes de dados empregadas para a identificação dos artigos primários e período de referência;
- ✓ Tipos de desenhos de estudo incluídos e características metodológicas dos artigos (ex. padrão ouro empregado)
- ✓ Critérios empregados para a seleção de artigos e avaliação da qualidade dos artigos;
- ✓ Forma como os critérios foram aplicados (motivos de exclusão de artigos);
- ✓ Número de revisores por artigo e modo de resolução de discrepâncias entre revisores;
- ✓ Número de *abstracts* identificados e de artigos selecionados;
- ✓ Síntese de resultados;
- ✓ Principais conclusões;
- ✓ Sugestões adicionais de pesquisa.

Inicialmente, o instrumento foi preenchido para cada questão (localização do câncer e indicação) abordada pela revisão. A seguir, empregou-se a localização do câncer como unidade de análise, sendo realizada, para cada localização, a síntese dos resultados obtidos para o conjunto das revisões que avaliaram uma particular localização do câncer.

Como o objetivo principal da presente análise era proceder a uma análise o mais ampla possível das avaliações sobre a PET na área de oncologia produzidas pelas agências internacionais de ATS, optou-se por descrever e sintetizar os resultados observados por todas as revisões analisadas, não sendo empregado nenhum fator de ponderação que levasse em consideração a qualidade metodológica dessas revisões. Entretanto, na Tabela 4 apresentamos algumas características metodológicas das revisões. Adicionalmente, na seção dos resultados são apresentados, para cada localização, o número de estudos selecionados em cada revisão, assim como alguns comentários sobre a qualidade dos mesmos. Essas informações contribuem para a avaliação do grau de evidências disponíveis sobre a aplicação da PET em cada localização/indicação avaliada.

**Tabela 1 — Sigla, nome e país de origem das agências internacionais de ATS que tiveram revisões selecionadas para a análise.**

<b>Sigla da Agência</b>	<b>Nome da Agência</b>	<b>País de Origem</b>
AÉTMS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé	Canadá
AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía	Espanha
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality	EUA
BLUE CROSS	Blue Cross and Blue Shield Association	EUA
CEDIT	Comite d' Evaluation et Difusion des Innovations Technologiques	França
ECRI	ECRI Health Technology Assessment (Emergency Care Research Institute)	EUA
HTAC	Health Technology Advisory Committee	EUA
HTBS	The Health Technology Board for Scotland	Escócia
ICES	Institute for Clinical Evaluative Sciences	Canadá
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology	Suécia
MSAC	Medicare Services Advisory Committee	Austrália
NHSRD-HTA	NHS R&D Health Technology Assessment Program	Inglaterra
VATAP	Veterans' Affairs Technology Assessment Program	EUA

**Tabela 2 — Avaliações tecnológicas sobre a PET executadas por agências internacionais de ATS incluídas na análise**

Agência	Ano	Revisão
AETMIS	2001	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMS) - La tomographie par émission de positons au Québec.
AETSA	2000	Tomografía de emisión de postrines(PET): síntesis de investigación sobre efectividad en diferentes indicaciones clínicas
AHRQ	2000	CMS – Decision memorandum - National Medicare coverage decision on FDG PET.
AHRQ	2002 (a)	FDG-PET for the diagnosis and management of soft tissue sarcoma.
AHRQ	2002 (b)	Systematic review of pósitron emission tomography for follow-up of treated thyroid cancer.
AHRQ	2004	Pósitron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular).
Blue Cross	2001	Blue Cross - FDG Pósitron Emission Tomography for Evaluating Breast Cancer.
Blue Cross	2002 (a)	Blue Cross - FDG Pósitron Emission Tomography for Evaluating Esophageal Câncer.
Blue Cross	2002 (b)	Blue Cross - FDG PET to Manage Patients with an Occult Primary Carcinoma and Metastasis Outside the Cervical Lymph Nodes.
CEDIT	2001	Tomographie par emission de positons.
CEDIT	2002	Tomographie par emission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM).
ECRI	2002 (a)	Pósitron Imaging for Differentiation of Recurrent Brain Tumor from Radionecrosis: Update.
ECRI	2002 (b)	Pósitron emission tomography (PET) for primary diagnosis of lung cancer
ECRI	2003	Pósitron Imaging for Diagnosing and Staging of Breast Cancer.
HTAC	1999	Pósitron emission tomography (PET) for oncologic applications.
HTBS	2002	Pósitron emission tomography (PET) imaging in cancer management.
ICES	2001	ICES Health Technology Assessment of Pósitron Emission Tomography.
ICES	2003 (a)	Health Technology Assessment of Pósitron Emission Tomography (PET) in Oncology – A Systematic Review – Update – May 2003.
ICES	2003 (b)	Health Technology Assessment of Pósitron Emission Tomography (PET) in Oncology – A Systematic Review – Update – September 2003
ICES	2004	Health Technology Assessment of Pósitron Emission Tomography (PET) in Oncology – A Systematic Review – Update – January 2004
INAHTA	1999	Pósitron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence.
MSAC	2000	Pósitron Emission Tomography
MSAC	2001 (a)	Pósitron Emission Tomography [Part 2(i)]
MSAC	2001 (b)	Pósitron emission tomography [Part 2(ii)].
MSAC	2002	MSAC assessment report - Pósitron emission tomography.
NHSRD-HTA	1999	Pósitron Emission Tomography: Establishing priorities for health technology assessment.
VATAP	1996	Pósitron Emission Tomography: Descriptive Analysis of Experience with PET in VA and Systematic Reviews: FDG-PET as a Diagnostic Test for Cancer and Alzheimer's Disease
VATAP	1998	Pósitron Emission Tomography: Descriptive Analysis of Experience with PET in VA and A Systematic Review Update of FDG-PET as a Diagnostic Test in Cancer and Alzheimer's Disease

**Tabela 3 — Período e localização de câncer avaliada pelas Avaliações tecnológicas sobre a PET executadas por agências internacionais de ATS incluídas na análise**

Agência	Ano	Período	Localizações Avaliadas/Outros Focos
AÉTMIS	2001	1996 – 2001†	Câncer de pulmão, nódulo pulmonar solitário, cólon e reto, cabeça e pescoço, mama, próstata, linfoma e melanoma
AETSA	2000	1995 – 1999	Câncer de pulmão, cabeça e pescoço, cólon e reto, mama, linfoma, melanoma
AHRQ	2000	1990 – 2000*	Câncer de pulmão, cabeça e pescoço, cólon e reto, esôfago, linfoma, melanoma
AHRQ	2002 (a)	1988 – 2001	Sarcoma de partes moles
AHRQ	2002 (b)	1980 - 2001	Câncer de tireóide
AHRQ	2004	1996 - 2003	Câncer de pulmão, ovário, colo do útero, pâncreas, testículo e cérebro
Blue Cross	2001	1996 – 2001	Câncer de mama
Blue Cross	2002 (a)	1966 – 2002	Câncer de esôfago
Blue Cross	2002 (b)	1990 – 2002	Metástases de tumor primário oculto
CEDIT	2001	1994 – 2001‡	Câncer de pulmão e cólon e reto e estudos de custo-efetividade
CEDIT	2002	1980 – 2002	Comparação entre a PET dedicada e a PET combinada à Tomografia Computadorizada.
ECRI	2002 (a)	Até 2002	Câncer de cérebro
ECRI	2002 (b)	Até 1998	Câncer de pulmão
ECRI	2003	Até 2003	Câncer de mama
HTBS	2002	1993 – 2001§	Câncer de pulmão, linfoma, estudo de custo-efetividade
ICES	2001	1995 – 2000	Câncer de pulmão, nódulo pulmonar solitário, mama, cabeça e pescoço, cólon e reto, linfomas, cérebro e melanoma
ICES	2003 (a)	1995 – 2002	Câncer de pulmão, nódulo pulmonar solitário, mama, cabeça e pescoço, cólon e reto, linfomas e melanoma
ICES	2003 (b)	1995 - 2002	Câncer de pulmão, nódulo pulmonar solitário, mama, cabeça e pescoço, cólon e reto, linfomas e melanoma
ICES	2004	1995 - 2003	Câncer de pulmão, nódulo pulmonar solitário, mama, cabeça e pescoço, cólon e reto, linfomas e melanoma
INAHTA	1999	1998-1999	Síntese de resultados de agências de ATS englobando diferentes localizações.
MSAC	2000	1996 – 2000	Câncer de pulmão, nódulo pulmonar solitário, cólon e reto, cérebro, melanoma e estudo de custo-efetividade
MSAC	2001 (a)	Até 2001	Câncer de endométrio, colo de útero, ovário, estômago, esôfago
MSAC	2001 (b)	Até 2001	Câncer de cabeça e pescoço, linfomas, sarcoma (partes moles e osso)
NHSRD-HTA	1999	1996 - 1998	Câncer de pulmão, cólon e reto, mama, cabeça e pescoço, nódulo pulmonar solitário, estudo de custo-efetividade
HTAC	1999	1992 - 1997	Câncer de pulmão, nódulo pulmonar solitário, cabeça e pescoço, cérebro, cólon e reto, esôfago, estômago, mama, pituitária, bexiga, rim, pâncreas, ovário, testículo, tireóide, próstata, melanoma, linfoma
VATAP	1996	Até 1996	Câncer de pulmão, nódulo pulmonar solitário, mama, cólon e reto, cabeça e pescoço, nódulo pulmonar solitário
VATAP	1998	1996 - 1998	Câncer de pulmão, nódulo pulmonar solitário, mama, cólon e reto, cabeça e pescoço, nódulo pulmonar solitário

Obs:

† — A revisão de 1996 a 2000 foi baseada nos relatórios produzidos por organizações/ agências de ATS (especialmente MSAC e HCFA), com uma avaliação adicional de artigos primários publicados entre 1999 e 2001, não incluídos nessas avaliações.

‡ — Avalia de 1994 a 2000 apenas estudos de meta-análise, com revisão adicional de artigos primários publicados em 2000 e 2001. Para o estudo de custo-efetividade, o período avaliado foi compreendido entre 1997 e 2000.

\* — Variando dentro de cada localização avaliada.

§ — Avaliação baseada no relatório da DACEHTA complementada com avaliação de artigos primários em 2001.

**Tabela 4 — Características metodológicas das Avaliações Tecnológicas sobre a PET executadas por agências internacionais de ATS incluídas na análise**

Agência	Ano	Questão bem definida	Fontes de dados Bibliográficos	Idiomas	Detalha critérios para inclusão de artigos	Apresenta resultados de forma detalhada	Número de revisores	Método de resolução de discrepâncias entre revisores
AÉTMS	2001	SIM	Medline Outras fontes bibliográficas Outras fontes	Inglês	Sim	Não	NI	NI
AETSA	2000	SIM	Outras fontes bibliográficas Outras fontes	Inglês Francês Espanhol e Italiano	Sim	Sim	NI	NI
AHRQ	2000	SIM	Medline Outras fontes bibliográficas	Inglês	Sim	Sim	NI	NI
AHRQ	2002 (a)	SIM	Medline Outras fontes bibliográficas	Inglês	Sim	Sim	NI	NI
AHRQ	2002 (b)	SIM	Medline Outras fontes bibliográficas Outras fontes	Inglês	Sim	Sim	NI	NI
AHRQ	2004	SIM	Medline	Inglês	Sim	Sim	2	Consenso
Blue Cross	2001	SIM	Medline Outras fontes bibliográficas Outras Fontes	Inglês	Sim	Sim	NI	NI
Blue Cross	2002 (a)	SIM	Medline Outras Fontes	Inglês	Sim	Sim	NI	NI
Blue Cross	2002 (b)	SIM	Medline	Inglês	Sim	Não	NI	NI
CEDIT	2001	NÃO	Medline	Inglês, Francês	Não	Não	NI	NI
CEDIT	2002	NÃO	Medline Outras fontes bibliográficas Outras fontes	NI	NI	Somente para um artigo	NI	NI
ECRI	2002 (a)	SIM	NI	NI	Não	Sim	NI	NI
ECRI	2002 (b)	SIM	Medline Outras fontes bibliográficas Outras fontes	Inglês	Não	Sim	NI	NI
ECRI	2003	SIM	Medline Outras fontes bibliográficas Outras fontes	Inglês	Sim	Sim	NI	NI
HTAC	1999	Sim	NI	Inglês	Sim	Sim	NI	NI
HTBS	2002	SIM	Medline Outras fontes bibliográficas Outras fontes	Inglês	Sim	Sim	NI	NI
ICES	2001	SIM	Medline Outras fontes bibliográficas Outsas fontes	Inglês	Sim	Sim	2	Consenso

ICES	2003 (a)	Sim	Medline Outras fontes bibliográficas	Inglês	Sim	Sim	2	Consenso
ICES	2003 (b)	Sim	Medline Outras fontes bibliográficas	Inglês	Sim	Sim	2	Consenso
ICES	2004	Sim	Medline Outras fontes bibliográficas	Inglês	Sim	Sim	2	Consenso
INAHTA	1999	Não	Relatórios de agências de ATS	NA	NA	NA	NA	NA
MSAC	2000	Sim	Medline Outras fontes Outras fontes bibliográficas	Inglês	Sim	Sim	NI	NI
MSAC	2001 (a)	Sim	Medline Outras fontes bibliográficas Outras fontes	Inglês	Sim	Sim	2	NI
MSAC	2001 (b)	Sim	Medline Outras fontes bibliográficas Outras fontes	Inglês	Sim	Sim	2	NI
NHSRD- HTA	1999	Não	Medline Cochrane Outras fontes	Inglês	NI	Não	NI	NI
VATAP	1996	Sim	Medline Outras fontes bibliográficas Outras fontes	Inglês	Sim	Estudos primários com baixa qualidade	NI	NI
VATAP	1998	Sim	Medline Outras fontes bibliográficas Outras fontes	Inglês	Sim	Sim	NI	NI

Obs: **NA** – Não se aplica; **NI** – Não informado; † — Somente para algumas localizações.

## 7. Resultados

Das revisões examinadas, 18 (64%) foram publicadas de 2001 para cá, sendo portanto relativamente recentes e atualizadas. A maioria das revisões trazia questões e indicações para o uso da PET bem explicitadas. Houve uma variedade muito grande de bases consultadas, tanto bibliográficas quanto não bibliográficas, como fica mais evidente nos sumários presentes em cada localização tumoral. A grande maioria das revisões concentrou-se em publicações em língua inglesa e foram freqüentes as revisões que tomaram por base, como ponto de partida e/ou atualização, revisões realizadas por outras agências de ATS.

Dentre as 28 revisões selecionadas, duas (INAHTA e CEDIT 2002) não apresentaram como foco a revisão de estudos primários visando avaliar a aplicação da PET em localizações/indicações específicas. As 26 revisões restantes abordam uma ou mais localizações anatômicas de câncer e, dentro de cada localização, são exploradas

diversas indicações para a tecnologia de imagem. Foram avaliadas 21 localizações diferentes, sendo a distribuição das revisões segundo as localizações anatômicas e agências que realizaram a avaliação sumarizada na tabela 5.

**Tabela 5— Distribuição das revisões segundo localização de câncer avaliada**

Localização	Revisões	Número de Revisões
Pulmão	AETMIS, AETSA, AHRQ 2000, AHRQ 2004, CEDIT 2001, CEDIT 2002, ECRI 2002, HTAC, HTBS, ICES 2001, ICES 2003 (a), ICES 2003 (b), ICES 2004, MSAC 2000, NHSRD-HTA, VATAP 1996 e VATAP 1998	17
Cólon e Reto	AETMIS, AETSA, AHRQ 2000, ICES 2001, ICES 2003 (a), ICES 2003 (b), ICES 2004, MSAC 2000, NHSRD-HTA, HTAC, VATAP 1996 e VATAP 1998	12
Cabeça e Pescoço	AETMIS, AETSA, AHRQ 2000, ICES 2001, ICES 2003a, ICES 2003b, ICES 2004, MSAC 2001, NHSRD-HTA, HTAC, VATAP 1996 e VATAP 1998	12
Mama	AETMIS, AETSA, Blue Cross 2001, ECRI 2003, ICES 2001, ICES 2003 (a), ICES 2003 (b), ICES 2004, NHSRD-HTA, HTAC 1999, VATAP 1996 e VATAP 1998	12
Linfoma	AETMIS, AETSA, AHRQ 2000, HTBS, ICES 2001, ICES 2003 (a), ICES 2003 (b), ICES 2004, MSAC 2001 (b) e HTAC	10
Melanoma	AETMIS, AETSA, AHRQ 2000, ICES 2001, ICES 2003 (a), ICES 2003 (b), ICES 2004, MSAC 2000 e HTAC	9
Nódulo pulmonar solitário	AETMIS, ICES 2001, ICES 2003 (a), ICES 2003 (b), ICES 2004, HTAC, MSAC 2000, VATAP 1996, VATAP 1998	9
Cérebro	AHQR 2004, ECRI 2002 (a), HTAC, ICES 2001, MSAC 2000	5
Esôfago	AHRQ 2000, Blue Cross 2002 (a), MSAC 2001 (a) e HTAC	4
Ovário	AHRQ 2004, MSAC 2001(a) e HTAC	3
Próstata	AETMIS, HTAC	2
Testículo	AHQR 2004 e HTAC	2
Pâncreas	AHQR 2004 e HTAC	2
Colo do Útero	AHQR 2004 e MSAC 2001 (a)	2
Sarcoma	AHRQ 2002 (a) e MSAC 2001 (b)	2
Tireóide	AHRQ 2002 (b) e HTAC	2
Pituitária	HTAC	1
Rim	HTAC	1
Bexiga	HTAC	1
Endométrio	MSAC 2001 (a)	1
Estômago	MSAC 2001 (a)	1

Os resultados apresentados nesta seção estão organizados por localização anatômica das neoplasias. Para cada uma delas, após uma pequena apresentação da condição e dos principais problemas relativos ao seu manuseio diagnóstico e terapêutico pertinentes à discussão tratada sobre as indicações da PET, está incluído um resumo com o número de revisões que trata da neoplasia e sua distribuição por agências; período coberto, aspectos tratados e principais indicações para o uso da tecnologia de imagem exploradas em cada revisão de ATS. A seguir, descrevem-se os resultados sumários encontrados por revisão, seguindo uma ordem temporal de publicação, e suas principais conclusões. Na medida em que estiveram disponíveis, são também reproduzidas as principais estimativas das propriedades diagnósticas da PET e dos demais testes diagnósticos sob comparação, encontrados nas revisões. Cabe

ressaltar que nem sempre foi possível detalhar os resultados observados em algumas revisões, em função da ausência dessas informações nos documentos que serviram de base para a presente análise (ver tabela 4). As bibliografias correspondentes a cada neoplasia encontram-se separadas e disponíveis ao final do relatório, no anexo 3. Nesta listagem, a marcação em negrito ao final de cada referência específica orienta para a revisão de ATS/ agência de origem, permitindo identificar o grau de repetições.

## **Câncer de Pulmão**

### **Aspectos Gerais**

O câncer de pulmão continua a ser a neoplasia mais incidente no mundo (12,3% de todos os casos novos de câncer) e também a causa de morte por câncer mais freqüente (Ferlay, 1998; Pisani, 1999 e Parkin, 2001). Ao nível mundial, este câncer vem apresentando um aumento na sua incidência de cerca de 2% ao ano, o que se correlaciona com sua forte associação ao consumo de derivados de tabaco.

Na população masculina, o hábito de fumar é responsável por mais de 80% dos casos diagnosticados de câncer de pulmão; entre as mulheres, 45% dos casos desta neoplasia também são atribuídos ao tabagismo. As taxas de incidência por câncer de pulmão são, geralmente, mais altas em homens (37,5/100.000) do que em mulheres (10,8/100.000). Entretanto, tem sido observado que as taxas em mulheres vêm aumentando, enquanto nos homens têm se mantido estáveis, com tendência ao declínio<sup>7</sup>.

O câncer de pulmão permanece como uma doença altamente letal. A sobrevida média cumulativa total em cinco anos, estimada por informações de base populacional, é de 13% em países desenvolvidos (variando entre 13 e 21%) e de 9% (variando entre 7 e 10%) nos países em desenvolvimento. A média mundial estimada é de 11%. A incidência de câncer de pulmão nos países desenvolvidos representa 52% dos casos novos estimados no mundo.

No Brasil, o câncer de pulmão é a primeira causa de morte por câncer em homens e a segunda em mulheres. Apesar da alta efetividade da prevenção primária, através da prevenção e do controle do tabagismo, a sua incidência também permanece elevada. Este tipo de neoplasia foi responsável por 14.715 óbitos em 2000, sendo o tipo de câncer que mais fez vítimas. A análise da mortalidade por câncer de pulmão, entre 1979 e 2000, demonstra que as taxas apresentaram uma variação percentual relativa

---

<sup>7</sup> In: National Cancer Institute Information Resources - Lung Cancer Prevention and Treatment - PDQ® - <http://cancernet.nci.nih.gov/pdq>

de mais 57% entre homens, que passou de 7,73/100.000 para 12,13/100.000, e de +134% entre mulheres, tendo passado de 2,33/100.000 para 5,33/100.000 (INCA, 2004<sup>8</sup>).

Segundo as Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer do INCA para 2003, o câncer de pulmão deveria atingir 22.085 pessoas (15.165 homens e 6.920 mulheres) e causar 16.230 mortes (11.315 e 4.915, para homens e mulheres, respectivamente). Os números absolutos de óbitos estimados para o ano 2003, correspondem a taxas brutas de mortalidade de 13,00/100.000, entre homens, e 5,45/100.000, entre mulheres. Já os números estimados de casos incidentes em 2003 refletem taxas brutas de incidência de 17,41/100.000, entre homens, e 7,72/100.000, entre mulheres.

Os cânceres que se originam nos pulmões são divididos em dois grupos principais: (1) tumores de células não-pequenas (75 a 80% do total), que tem um padrão de crescimento e de disseminação mais lento; e (2) tumor de pequenas células (cerca de 20%), também chamados de tumores "*oat cell*".

O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) corresponde a cerca de 75% dos pacientes diagnosticados com neoplasias pulmonares e compreende um grupo heterogêneo composto de três tipos histológicos distintos: carcinoma epidermóide, adenocarcinoma e carcinoma de células grandes, ocorrendo em. Estes tipos histológicos são freqüentemente classificados em conjunto porque, quando localizados, têm potencial de cura com a ressecção cirúrgica. Dentre os tipos celulares restantes, destaca-se o carcinoma indiferenciado de células pequenas (CPPC), com os três subtipos celulares: o linfocitóide (*oat cell*), o intermediário e o combinado (de células pequenas mais carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma). Os tumores do tipo *oat cell* correspondem a um subtipo especial de câncer pulmonar, caracterizado por um rápido crescimento, grande capacidade de disseminação e, inclusive com invasão cerebral precoce. Apesar do alto grau de resposta ao tratamento, apresenta baixo percentual de cura.

Independentemente do tipo celular ou subcelular, o tabagismo é o principal fator de risco do câncer pulmonar, sendo responsável por 90% dos casos. Quanto maior o tempo e a quantidade de cigarros fumados, maior o risco. Assim, no homem e na mulher fumantes, o risco é, respectivamente, 22 vezes e 12 vezes maior que o risco dos não-fumantes. Não fumantes expostos ao tabaco têm também maior risco de desenvolver câncer de pulmão, com índices 30% acima dos verificados em não-fumantes, não-expostos.

---

<sup>8</sup> In: <http://www.INCA.gov>

Outros fatores relacionados são certos agentes químicos (como o arsênico, asbesto, berílio, cromo, radônio, níquel, cádmio e cloreto de vinila, principalmente encontrados no ambiente ocupacional), fatores dietéticos (baixo consumo de frutas e verduras), a doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema pulmonar e bronquite crônica), fatores genéticos (que predis põem à ação carcinogênica de compostos inorgânicos de asbesto e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos) e história familiar de câncer de pulmão.

O câncer de pulmão é usualmente silencioso, principalmente no início do seu aparecimento, devido à grande reserva pulmonar. Somente cerca de 15 a 20% são diagnosticados em estágio precoce. Os sintomas ocorrem, geralmente, quando o câncer está avançado.

A maneira mais fácil de se diagnosticar o câncer de pulmão é através da radiografia torácica, complementada pela TC. A suspeita diagnóstica de câncer de pulmão, realizada por através do método de imagem, pode ser confirmada, bem como identificado o tipo histológico, por alguns métodos, como a broncoscopia com biópsia, a punção-biópsia percutânea ou a videotoracoscopia com biópsia, sendo fundamental a obtenção de um diagnóstico preciso, seja pela citologia ou patologia.

Os procedimentos de estadiamento são importantes para distinguir os pacientes que têm doença limitada ao tórax, daqueles que têm metástases à distância, diferenciando a forma terapêutica e o prognóstico. O estadiamento da doença é baseado na combinação da avaliação clínica (exame físico, radiologia e exames laboratoriais) e anátomo-patológica (biópsia de linfonodos, broncoscopia, mediastinoscopia e mediastinotomia anterior). Os procedimentos de estadiamento comumente empregados para documentar metástases à distância incluem exames de medula óssea, TC ou MRI cerebral, TC de tórax e abdômen, e cintilografia óssea<sup>9</sup>.

Os pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas são agrupados segundo o Sistema Internacional de Estadiamento para Câncer de Pulmão (TNM), no qual:

T — estadia quanto ao tamanho do tumor e a sua expansão local (às estruturas adjacentes)

N — estadia quanto à disseminação linfonodal

M — estadia quanto à disseminação à distância (metástases)

---

<sup>9</sup> Cancer Resource Center - American Cancer Society — Lung Cancer — <http://www3.cancer.org/cancerinfo>

Os grupos de estadiamento são formados então, a partir da combinação desses três elementos (T, N, M), definindo grupos, que são distribuídos de Estádio 0 (carcinoma *in situ*) a IV (mais avançado, com metástases distantes).

Já os pacientes com carcinoma de pulmão de pequenas células são divididos em dois grupos de estadiamento: (1) estágio limitado — tumor confinado ao hemitórax de origem, ao mediastino e a linfonodos supraclaviculares; e (2) estágio avançado — tumor com metástases à distância<sup>10</sup>.

As neoplasias de pulmão apresentam três alternativas terapêuticas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O tratamento depende de vários fatores incluindo o tipo de tumor, o tamanho, a localização, a extensão do tumor e o estado geral do paciente. Muitos tratamentos diferentes e combinações de tratamento podem ser usados para o controle do câncer de pulmão e/ou para aumentar a qualidade de vida com a redução dos sintomas.

Os melhores resultados do tratamento nos câncer desta localização ocorrem nos tumores restritos ao pulmão, nos estádios I e II, que devem ser operados e removidos e cuja chance de cura é de até 70%, nestes casos. Nos outros estádios, uma associação de quimioterapia e radioterapia, com eventual resgate cirúrgico é a alternativa que mostra melhores resultados, não ultrapassando, porém, 30% de índice de cura. A radioterapia pode produzir cura em uma pequena minoria, com resultados paliativos na maioria dos pacientes. No estágio VI, a quimioterapia é o tratamento mais indicado, porém, as chances de cura são extremamente reduzidas e ela oferece modesto aumento da sobrevida média. Até o momento, não existe benefício comprovado pelo uso da imunoterapia.

A sobrevida em 5 anos do carcinoma pulmonar de pequenas células é habitualmente menor que 1%. Já o carcinoma de células não pequenas é, com muito mais freqüência, limitado ao tórax ao diagnóstico, e as taxas de sobrevida em 5 anos variam entre 60-70% para aqueles pacientes em estágio I, de 30 a 50% para aqueles em estágio II, de 5 a 30% no estágio III e menos de 2% para aqueles pacientes que já são descobertos em estágio IV (Klemenz and Taaleb, 2000).

A PET tem se mostrado mais sensível que a TC e a MRI em detectar malignidade e estagiar doença mediastinal para CPPC (Chin, 1995; Marom 1999) e PET de corpo inteiro pode ser útil também em detectar metástases extratorácicas não identificadas

---

<sup>10</sup> Segundo a Associação Americana de Veteranos, doença limitada é definida como aquela que pode ser coberta por um portal de radioterapia ou confinada a um hemitórax, enquanto a doença extensa possui pelo menos disseminação para o hemitórax contra-lateral (Clark, 1998).

pelas técnicas de imagem rotineiras, com potencial para afetar assim o prognóstico, permitindo decisões de tratamento que reduzam a morbidade de procedimentos desnecessários e potencialmente melhorem a sobrevida.

Uma manifestação por vezes associada às neoplasias pulmonares ocultas são as síndromes para-neoplásicas, manifestações de câncer não metastático que usualmente apresentam-se como disfunções neurológicas e/ou endocrinológicas. Estas síndromes geralmente melhoram com o tratamento da malignidade de base e não parecem afetar adversamente a sobrevida, servindo como um alerta de doença oculta. Em muitos pacientes com suspeita de nódulo pulmonar solitário, as técnicas convencionais de imagem podem não ser muito úteis devido ao pequeno tamanho das lesões tumorais enquanto a PET permite a detecção de tecido tumoral metabolicamente ativo com uma resolução de 6 a 8 mm, podendo por isso se mostrar mais acurada que a TC e MRI para diagnosticar CPPC em pacientes com nódulo pulmonar solitário e tendo potencial de reduzir mortalidade.

Como o câncer de pulmão compreende um dos mais antigos e freqüentes usos clínicos da PET, tem se acumulado, ao longo do tempo, estudos clínicos e trabalhos voltados para a avaliação do papel desta tecnologia de imagem no diagnóstico e manuseio deste tipo de neoplasia. Essa localização também foi objeto de inúmeras revisões por parte de Agências públicas e privadas de ATS, com vistas, entre outros, a subsidiar as decisões dos financiadores dos cuidados em saúde de diversas partes do mundo.

Para fins da síntese ora empreendida neste trabalho, o exame do papel da PET nas neoplasias pulmonares será subdividido em 2 partes: a primeira tratará da *performance* diagnóstica da tecnologia nos nódulos pulmonares solitários, onde esta modalidade de imagem pode ser uma ferramenta importante na diferenciação entre lesões de origem benigna ou maligna; a seção seguinte versará sobre o papel da PET nos cânceres pulmonares e seus vários — potenciais ou comprovados — usos e indicações clínicas.

### **Nódulo Pulmonar Solitário**

Nódulo pulmonar solitário (NPS) corresponde a uma lesão pulmonar única, geralmente esférica, revelada por qualquer método de imagem, predominantemente sólida, sem estar acompanhada de lesões sugestivas de metástases ou invasão de estruturas vizinhas, não associada a alargamento hilar ou atelectasia e geralmente com diâmetro menor que 3 a 4 cm (INCA, 2004).

Os NPS representam nos EUA cerca de 15% de todos os cânceres pulmonares diagnosticados mas o diagnóstico diferencial deste tipo de massa inclui tanto processos malignos quanto benignos. A forma maligna mais comum são os carcinomas broncogênicos e um NPS maligno representa uma lesão em estágio clínico I, que é potencialmente curável com ressecção. Granulomas infecciosos representam a maioria dos processos benignos e são causados predominantemente por coccidioidomicose, histoplasmosose e tuberculose.

Fatores de risco diretamente correlacionados com a probabilidade de câncer em pacientes com NPS incluem: (1) idade; (2) história de tabagismo; (3) antecedentes de malignidade; (4) estabilidade do tamanho da lesão aos raios-X por dois anos; (5) ausência de padrões benignos de calcificação dentro do nódulo; e (6) morfologia do nódulo (tamanho e características das margens da lesão sob TC). Também importam a prevalência de malignidade na população sob estudo. Exposição a doenças benignas como a tuberculose ou história de residir em áreas endêmicas para coccidioidomicose e histoplasmosose sugerem menor probabilidade mas não afastam malignidade. São condições muito importantes de serem lembradas em nosso meio, como também o é o fato de que as neoplasias de pulmão vêm tendo suas taxas de incidência se elevando, em ambos os sexos.

O método de escolha para avaliação dos NPS é a TC, que fornece informações sobre número de nódulos; localização, morfologia e tamanho do nódulo; presença de calcificações e pode ser usada para guiar procedimentos de biópsia. Uso de material de contraste e densitometria por TC de alta resolução também podem ser usadas no diagnóstico diferencial. Uso de contraste parece melhorar a detecção de malignidade. Entretanto, existem algumas limitações no uso da TC e muitas lesões permanecem indeterminadas após o exame com esta técnica, requerendo biópsia invasiva confirmatória para determinar o curso terapêutico mais apropriado.

A PET-FDG tem sido proposta como uma solução potencial para melhorar o diagnóstico não invasivo do NPS, desse modo reduzindo a necessidade de biópsia e a morbidade e os custos associados. Evidências atuais suportam o uso complementar da PET pós-TC na investigação de pacientes com nódulos de diâmetro inferior a 3-4cm, isto é, nódulos com maior probabilidade de serem indeterminados.

### **A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Nódulo Pulmonar Solitário**

Foram identificadas as seguintes revisões de agências internacionais de ATS que tiveram como foco a avaliação do uso da PET em pacientes com NPS, cujos detalhes encontram-se sumarizados abaixo:

**Tabela 6 — Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Nódulo Pulmonar Solitário**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos	Foco	Indicações da PET
VATAP 1996	1993- Set 1996	Medline HSTAT Current Contents PDQ (Physician's Data Query)	Revisão sistemática	6	Capacidade de diagnóstico Mudança no manuseio diagnóstico Efeitos nos resultados em saúde Efeitos nos custos	Caracterização de NPS (diferenciação lesão benigna e maligna)
VATAP 1998	Set 1996- Dez 1998	Medline HealthSTAR EMBASE Current Contents BIOSIS Revisões de agências de ATS	Revisão sistemática	2	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico	Caracterização de NPS (diferenciação lesão benigna e maligna)
HTAC 1999	1993 - 1996	Revisões de agências de ATS	Revisão sistemática	20 (4)	Capacidade diagnóstica	Caracterização de NPS (diferenciação lesão benigna e maligna)
MSAC 2000	1996-jan 2000	Medline Cochrane Library CDSR DARE Revisões de agências de ATS base de dados Economic Evaluation and Health Technology Assessment	Revisões de agências de ATS revisão sistemática	3	Capacidade diagnóstica	Caracterização de NPS (diferenciação lesão benigna e maligna)
AETMIS 2001	1999-fev 2001	HealthStar CancerLit	Revisões de agências de ATS Atualização das ATS das agências MCAC 2000 e HCFA2000 Revisão da literatura	ND	Capacidade diagnóstica Efeito no manuseio terapêutico	Estadiamento (metástases mediastinais e à distância) Monitoração de resposta ao tratamento Detecção de doença residual e recorrência
ICES 2001	1985 - dez 2000	Revisões de agências de ATS Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Painel de Especialistas	Revisões de agências de ATS Revisão sistemática	2	Capacidade diagnóstica	Caracterização de NPS (diferenciação lesão benigna e maligna)
ICES (a) Maio 2003*	1995 - 2002	Medline HealthStar CancerLit Cochrane	Revisão sistemática	2 (0 novos)	Capacidade diagnóstica	Caracterização de NPS (diferenciação lesão benigna e maligna)

ICES (b) Set 2003	dez 2000- out 2002	Medline HealthStar CancerLit Cochrane	Revisão sistemática	4 (2 novos)	Capacidade diagnóstica Alterações no manuseio clínico	Caracterização de NPS (diferenciação lesão benigna e maligna)
ICES 2004*	até maio 2003	Medline HealthStar CancerLit Cochrane	Revisão sistemática	4 (0 novos)	Capacidade diagnóstica Alterações no manuseio clínico	Caracterização de NPS (diferenciação lesão benigna e maligna)

Legenda — ND = Não Disponível

Obs.: \* — Atualização da revisão da ICES 2003 de maio não identificou nenhum novo artigo

Fonte: Elaboração própria

A primeira revisão identificada foi empreendida pelo Veterans' Affairs Technology Assessment Program (VATAP) em 1996. Além de avaliar a experiência da Veterans Health Administration (VHA) com seus centros de PET, a VATAP conduziu uma revisão sistemática da literatura tendo como objeto a avaliação da PET em várias localizações oncológicas, uma das quais o NPS. Sobre esta aplicação, a revisão buscou responder se a PET era um teste diagnóstico acurado quando aplicado em pacientes com NPS; seus efeitos nas decisões, condutas e prognósticos; seus custos e seu custo-efetividade. A revisão da literatura publicada de 1990 a 1996 identificou seis artigos, todos de caráter retrospectivo. Dois desses estavam voltados para exame da eficácia técnica e apenas quatro para acurácia diagnóstica.

Nenhum trabalho selecionado pela revisão da VATAP 1996 preencheu os critérios de medicina baseada em evidências para testes diagnósticos<sup>11</sup> e nenhum deles analisava o impacto da PET no manuseio clínico dos pacientes com NPS ou nos resultados do tratamento.

Todos os trabalhos que analisaram a acurácia diagnóstica da PET em NPS foram desenvolvidos a partir de estudos de casos e não demonstraram nenhuma evidência que pudesse associar o uso da tecnologia com a melhoria do prognóstico dos pacientes. A proporção de malignidade foi alta, refletindo problemas com os critérios de inclusão e, indiretamente, a relativa acurácia das tecnologias alternativas (TC, MRI, biópsia aspirativa por agulha) para diagnosticar nódulos benignos.

A especificidade da PET variou entre 93 e 100% e a especificidade entre 78 e 88%, com uma acurácia entre 92 e 94%. Os estudos variaram muito nos critérios de inclusão relativos ao tamanho máximo da lesão e às características da imagem (massa

<sup>11</sup> Baseados nos critérios do Grupo Cochrane, a avaliação da qualidade dos estudos individuais usa os seguintes critérios de medicina baseada em evidências: (a) Grupos de comparação claramente identificados; (b) Padrões diagnósticos objetivos com critérios reprodutíveis para componentes subjetivamente interpretados; (c) Interpretação do teste sem conhecimento do resultado do padrão diagnóstico (sem viés de revisão do teste); (d) Interpretação do padrão diagnóstico sem conhecimento do resultado do teste (sem viés de revisão do diagnóstico).

pulmonar, infiltrado mal-definido, lesões focais). Nenhum dado comparando a PET com tecnologias alternativas de imagem como TC foram apresentados, embora um estudo (Dewan, 1995) tentasse avaliar o papel complementar da PET com a biópsia por agulha para caracterizar NPS. Dois dos estudos (Duhaylongsod, 1995b e Gupta, 1996) também tentaram quantificar a importância da PET na bateria diagnóstica do NPS. Limitações nos relatos e nos desenhos dos estudos impediram a retirada de conclusões mais definitivas dos trabalhos estudados.

A revisão da VATAP de 1996 concluiu que existiam indícios de que o PET poderia ser útil para o diagnóstico diferencial de NPS mas nenhum estudo incluído na revisão fornecia dados suficientes para permitir a inclusão rotineira do método em casos de NPS. Ela também considerou que a TC tinha papel mais definido no manuseio de NPS, com custos aceitáveis e permitindo identificar detalhes anatômicos importantes, o que nem sempre era possível com o PET.

Um quadro resumo contendo as estimativas de sensibilidade e especificidade dos estudos incluídos na revisão da VATAP de 1996 encontra-se disposta abaixo:

**Tabela 7 — VATAP, 1996 — Características dos estudos e estimativas de sensibilidade e especificidade da PET**

Indicação	Estudo	Ano	Nº	Estimativas dos Testes	
				PET	BioAsp.
Caracterização de NPS	Dewan et al	1995	26 lesões malignos 9 lesões benignos	Se = 100% Esp = 78% Acur = 94%	Se = 81% Esp = 100% Acur = 86%
	Bury et al.	1996	33 casos malignos 17 casos benignos	Se = 100% Esp = 88%	
	Duhaylongsod et al	1995	59 casos malignos 28 casos benignos	Lesões < 4 cm Se = 100% Esp = 78% Acur = 94%	
	Gupta et al	1996	45 casos malignos 16 casos benignos	Se = 93% Esp = 88% Acur = 92%	

Obs: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; Acur = Acurácia; BioAsp = Biópsia aspirativa torácica por agulha

Fonte: VATAP, 1996, p. A7/12.

Em 1998, a mesma Agência VATAP realizou uma atualização da revisão de 1996 sobre a PET e uma das aplicações revistas foi novamente sobre a acurácia da imagem/capacidade de diagnóstico da PET e eventuais mudanças no manuseio diagnóstico de NPS. Para tal, ela reviu artigos não presentes na revisão da VATAP de 1996, publicados entre setembro 1996 a dezembro 1998.

Desde a revisão de 1996, três novos estudos adicionais usando sistemas PET dedicados no diagnóstico de NPS foram identificados e preencheram os critérios de revisão. Um era um estudo de factibilidade técnica e dois de acurácia diagnóstica da PET em teste seqüencial após TC mas antes de qualquer confirmação histológica de doença (Dewan, 1997 e Lowe, 1998).

O estudo de Dewan (1997), do tipo retrospectivo, comparava PET com ou sem critérios padrões (dados clínicos e radiológicos) usando relações de probabilidade<sup>12</sup> numa análise Bayesiana para predizer a probabilidade de câncer em um NPS. Usando a sensibilidade e especificidade derivadas deste grupo de pacientes, os autores determinaram que a PET isolada era o melhor preditor de câncer. Entretanto, viéses no desenho e violação do pressuposto de independência condicional entre os testes numa seqüência de testes — um requerimento da análise Bayesiana — impedia conclusões definitivas sobre a acurácia da PET e sua contribuição ao diagnóstico de certeza nestes pacientes. Além disso, o impacto da PET no planejamento terapêutico não foi avaliado.

O outro trabalho (Lowe, 1998) correspondeu a um estudo multi-cêntrico de NPS radiologicamente indeterminado, cuja população participante incluía uma ampla faixa de condições benignas e de tamanhos tumorais, bem como uma razoável descrição dos procedimentos de cegueira, verificação de variabilidade inter-observador, etc. Os autores calcularam relações gerais de probabilidade e a probabilidade de câncer foi consistentemente mais alta usando análise quantitativa que análise visual. Exceto para a especificidade em NPS menor ou igual a 3cm, não existiu variações significativas das análises visual e quantitativa para outras medidas de acurácia entre os subgrupos, o que pode ter sido causado pelos pequenos tamanhos de amostra presentes em cada um deles.

Os dois estudos de acurácia diagnóstica avaliados nesta revisão possuíam significativos viéses de desenho que fizeram com que a VATAP sugerisse cautela na generalização dos resultados a outras populações.

Muitos resultados falso-negativos relatados na literatura sobre PET são causados por nódulos pequenos com diâmetros menores que 1 cm (limite de resolução de muitos sistemas PET) e ambos os trabalhos relatavam falso-negativos compreendendo cânceres pequenos com diâmetros entre 1 e 2,5 cm. O impacto da PET no

---

<sup>12</sup> Relação de probabilidade, expressa como sensibilidade / especificidade -1, é uma medida de acurácia que indica quanto o resultado de um teste diagnóstico pode aumentar ou reduzir a probabilidade pré-teste da doença, desse modo aumentando a certeza sobre um resultado positivo ou negativo.

planejamento terapêutico, particularmente na decisão de se proceder a cirurgia, também não foi sistematicamente avaliado.

Um dos principais problemas encontrados nas avaliações de acurácia da PET é o número pequeno de pacientes nas amostras e a correspondente restrição de espectro de condições benignas presentes em boa parte dos estudos. O estudo de Lowe (1998) avaliado nesta revisão da VATAP de 98 era do tipo multi-cêntrico e, por isso, pode contar com uma população bem maior de casos.

Ambos os estudos mencionados derivaram relações de probabilidade (RP) para quantificar a importância dos resultados da PET no planejamento diagnóstico dos NPS, medida de acurácia esta que é de maior utilidade para os clínicos que a sensibilidade e especificidade, dado que calculam a probabilidade de doença, dado um certo resultado do teste. Elas são independentes da prevalência da doença na maioria dos casos, mas diferenças no *case-mix* e vieses metodológicos influenciam na sua validade (Gurney, 1993). Uma vez que RP válidas sejam derivadas, elas podem ser usadas para estimar a chances de um paciente ter câncer, a partir de um certo resultado da PET. Qualquer tentativa de usar RP na avaliação das chances de câncer após PET requer: (1) conhecimento das chances de câncer antes da PET, e (2) que os resultados da PET sejam derivados independentemente de outros resultados de teste. Em nenhum dos estudos esta condição foi satisfeita e a influência da PET na certeza diagnóstica e no subsequente planejamento terapêutico não pode ser determinada.

A tabela abaixo contém as estimativas sobre as medidas de acurácia dos artigos sobre NPS incluídos na revisão.

**Tabela 8 — VATAP, 1998 — Sumário da acurácia diagnóstica da PET no Nódulo Pulmonar Solitário**

Indicação	Estudo	Ano	Nº	Estimativas dos Testes		
				PET	PET + TC	TC
Definição doença primária desconhecida	Guhlman	1997	32 casos malig 14 casos benigno	Se = 94% Esp = 86% Acur = 91%	Se = 81% Esp = 100% Acur = 86%	Não relatada
	Hagberg	1997	44 nódulos pos 10 nódulos neg (em 49 pac.)	Se = 100% Esp = 88%	Se = 93% Esp = 70%	Não relatada

Obs: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; Acur = Acurácia; pos = positivo; neg = negativo; benigno = benigno; malig = maligno.

Fonte: VATAP, 1998, p. 33.

Por conta das limitações mencionadas, a revisão de 1998 confirmou as conclusões e recomendações da 1ª avaliação de 1996 da VATAP, quais sejam: (1) de que existem

indícios de que o PET pode ser útil para diagnóstico diferencial de NPS mas nenhum estudo publicado até aquele momento fornecia dados suficientes para permitir a inclusão do método como rotineiro nesses casos; e (2) de que a TC tinha papel mais definido no manuseio de NPS, com custos aceitáveis e permitindo identificar detalhes anatômicos importantes, o que nem sempre é possível com o PET.

A revisão também ressaltou a necessidade de realização de estudos grandes e multi-cêntricos, englobando significativo número de pacientes e amplo espectro de condições benignas, imperativo para avaliar a acurácia diagnóstica e a contribuição desta tecnologia ao plano diagnóstico de pacientes com NPS.

No ano seguinte, foi publicada uma revisão sistemática pelo Health Technology Advisory Committee (HTAC, 1999), que também abordou, entre outras indicações, a diferenciação entre lesão benigna ou maligna de nódulo pulmonar solitário (HTAC, 1999). Dos 20 artigos relacionados a câncer pulmonar, quatro dedicavam-se especificamente a avaliar NPS ou lesões pulmonares indeterminadas. Entre os estudos analisados, a acurácia total do PET-FDG na diferenciação entre lesão benigna ou maligna de nódulo pulmonar solitário variou entre 82 a 100%, com sensibilidade variando de 83 a 100% e especificidade variando de 60 a 100%. Os valores preditivos positivo e negativo variaram de 62.5 a 94% e 71 a 100%, respectivamente. A revisão sugeriu que, para pacientes com possível câncer de pulmão, PET poderia ser útil em separar doença benigna de maligna, mas sinaliza para o pequeno tamanho das amostras arroladas nos estudos, bem como outros problemas metodológicos.

Como nas duas revisões mencionadas anteriormente, também esta da HTAC de 1999 reafirma que, para determinar a contribuição do PET na detecção, avaliação e seguimento dos pacientes com câncer ou possível câncer, estudos adicionais serão necessários, com melhor desenho, multi-cêntricos e com grandes amostras de pacientes. E de que, até que novos estudos comprovassem o valor da PET, o acesso a tecnologia deveria limitar-se àqueles pacientes com uma dúvida clínica que tivesse razoável probabilidade de ser respondida com este método de imagem.

Em 2000, o Medicare Services Advisory Committee (MSAC) da Austrália publicou uma revisão sobre o uso da PET em seis indicações oncológicas, baseado em uma revisão sistemática conduzida pelo National Health and Medical Research Council (NHMRC) e pelo Clinical Trials Centre (CTC). Além de examinar revisões sobre o tema já produzidas por outras agências de ATS, o MSAC realizou uma busca sistemática da literatura de língua inglesa publicada entre 1996 e janeiro de 2000.

Uma das indicações constantes da revisão era o papel da PET no diagnóstico e manuseio do câncer pulmonar. Como parte dos estudos publicados sobre esta neoplasia, foram encontrados três trabalhos sobre o diagnóstico de NPS (Lowe et al., 1998; Prauer et al., 1998; Dewan et al., 1997). O estudo de Lowe obteve uma sensibilidade de 92% e uma especificidade da PET de 90%, resultados que foram suportados por Prauer et al. (sensibilidade de 90% e especificidade de 83%).

A revisão australiana concluiu que as evidências existentes suportavam a afirmação de que a PET-FDG tinha uma acurácia suficientemente alta e gerava impacto suficiente para justificar seu uso clínico na diferenciação entre lesões benignas e malignas no caso de nódulos pulmonares isolados. Ela considerava ainda que o principal valor potencial da PET na diferenciação entre lesões benignas e malignas estava em evitar biópsias invasivas em lesões negativas. Entretanto, uma vez que a biópsia transtorácica de aspiração era um procedimento de risco relativamente baixo, a PET poderia ser de valor principalmente naquelas lesões consideradas inadequadas para este procedimento (devido à doença pulmonar severa ou localização desfavorável da lesão) ou para aquelas com uma probabilidade pós-teste de malignidade muito baixa.

Em 2001, a Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AÉTMS) do Canadá publicou uma revisão que abordava o papel da PET em cânceres de sete localizações diferentes, uma das quais era a pulmonar. Ela estava interessada em identificar quais os usos clínicos para o qual esta tecnologia de imagem era clinicamente efetiva, com vistas a fazer recomendações sobre seu uso para o sistema de saúde da província de Quebec. Entre outras, uma das indicações pulmonares da PET submetida à avaliação foi a caracterização de nódulos pulmonares quanto a sua possível benignidade ou malignidade.

A agência canadense fez um estudo exaustivo em que levantou e sintetizou as informações procedentes de dez agências de ATS<sup>13</sup> e, em especial, reviu as publicações de língua inglesa avaliadas pelas agências Medicare Coverage Advisory Committee (MCAC) e U.S. Health Care Financing Administration (HCFA), em 2000. Adicionalmente, usando as bases de dados Medline, BIOSIS, Cochrane Library, Embase e Cancerlit, buscou novos artigos publicados no período de janeiro de 1999 a fevereiro de 2001 não incluídos nestas avaliações.

Sobre o resultado do exame das diversas revisões publicadas por outras agências de ATS, a AETMIS informava que a PET já tinha seu uso na caracterização do NPS

---

<sup>13</sup> VATAP, BCBSA, HCFA, MSAC, Minnesota Health Technology Advisory Committee, INAHTA, HCFA, CEDIT, NHS, AHTAA.

reconhecido pelo HCFA do Medicare/Medicaid americano, Medicare Services Advisory Committee (MSAC) da Austrália e pela Blue Cross Blue Shield Association Technology Evaluation Center (BCBSA), bem como pelas agências MHTAC (Minnesota Health Technology Advisory Committee), AHTAA (Andalusia Health Technology Assessment Agency) e INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment),<sup>14</sup> enquanto o Department of Veterans Affairs –Technology Assessment Program (VATAP) apenas reconhecia um papel potencial da PET nesta indicação.

O relatório da revisão de ATS da Agência de Québec informa não ter identificado novos estudos relativos à caracterização de nódulos pulmonares solitários, além daqueles já constantes nas duas revisões mencionadas.

No mesmo ano de 2001, outra agência canadense — o Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) — da província de Ontário publicou uma revisão sistemática sobre a PET que incluía entre seus objetivos: (a) rever a literatura existente sobre a acurácia diagnóstica, os efeitos nos resultados em saúde e a custo-efetividade da PET, e (b) identificar indicações clínicas para as quais é provável da PET ser diagnosticamente acurada e custo-efetiva em futuro próximo.

Ela reviu outras revisões já publicadas até então sobre a PET em outras agências internacionais de ATS e pesquisou a literatura publicada e presente na Web até dezembro de 2000, tendo identificado 2 artigos relacionados com o uso da PET em NPS. Em uma série de 50 casos de NPS com diagnóstico clínico-radiológico indeterminado após TC, a PET apresentou uma sensibilidade de 100%, uma especificidade de 88%, um valor preditivo positivo de 94% e um valor preditivo negativo de 100% (Bury, 1996). Em outra série de 89 casos indeterminados, a PET demonstrou uma sensibilidade de 92%, especificidade de 90%, valor preditivo positivo de 95% e valor preditivo negativo de 84% (Lowe, 1998).

---

<sup>14</sup> Na medida em que estas aprovaram o reembolso para procedimentos de PET para caracterização de NPS.

**Tabela 9– ICES, 2001 – PET na Diferenciação de Nódulo Pulmonar Solitário**

Indicação	Estudo	Ano	Nº	Estimativas dos Testes PET	TC
Caracterização de NPS	Bury et al.	1996	50 pac.	Se = 100% Esp = 88% VPP = 94% VPN = 100%	sem relato
	Lowe et al	1998	89 pac.	Se = 92% Esp = 90% VPP = 95% VPN = 84%	

Fonte: Adaptado de ICES, 2001, p. 12

Após submeter seus resultados a um painel de especialistas, o ICES concluiu que esta tecnologia de imagem tinha um papel na investigação dessa condição pulmonar e que algumas toracotomias poderiam ser evitadas com seu uso.

Desde então, a mesma agência tem realizado periódicas atualizações da literatura, liberando *updates* a intervalos regulares. Em maio de 2003, foi liberado em meio eletrônico um deles, que continha uma revisão das publicações adicionais entre dezembro de 2000 e 2002. Nenhum artigo adicional que cumprisse com os critérios de inclusão e qualidade estabelecidos pela agência foi encontrado nesse intervalo de tempo, sendo mantidas as conclusões e recomendações precedentes.

Em setembro de 2003, uma nova atualização foi liberada pela ICES. Ela identificava quatro novos estudos observacionais e prospectivos (Bury, 1996; Lowe, 1998; Imdahl, 2001; Croft, 2002) que demonstravam a efetividade da PET na caracterização de NPS indeterminados, onde a biópsia guiada por TC tinha falhado em fornecer um diagnóstico definitivo ou tinha sido contra-indicada. Dois destes artigos já estavam incluídos na revisão do ICES de 2001 (Lowe, 1998 e Bury, 1996). O padrão ouro utilizado foi o da avaliação histológica obtida por toracotomia. A sensibilidade da PET variou entre 86 e 100%; a especificidade de 40 a 90%; o valor preditivo positivo entre 88 e 95% e o valor preditivo negativo de 55 a 100%.

**Tabela 10 – ICES, 2003 — PET na Diferenciação de Nódulo Pulmonar Solitário**

Indicação	Estudo	Ano	Nº	Estimativas dos Testes	
				PET	TC
Caracterização de NPS	Bury et al.	1996	50 pac.	Se = 100% Esp = 88% VPP = 94% VPN = 100%	sem relato
	Lowe et al	1998	89 pac.	Se = 92% Esp = 90% VPP = 95% VPN = 84%	
	Imdahl	1995	109 pac.	Se = 86%	
	Croft et al	2001	90 pac.	Se = 93% Esp = 40% VPP = 88% VPN = 55%	

Fonte: Adaptado de ICES, Setembro 2003, p. 12

Sobre o impacto da PET no processo de cuidado, o relatório da agência canadense afirma que existem evidências para a eficácia da PET na distinção entre malignidade e benignidade das lesões e que seu uso neste contexto poderia reduzir a morbidade por diminuir o número de toracotomias desnecessárias realizadas para NPS.

Novamente em janeiro do corrente ano, nova atualização foi liberada pelo ICES (ICES, 2004). Entretanto, nenhuma das novas evidências referia-se a uso da PET em NPS.

### Conclusões

Da síntese das revisões das várias agências internacionais de ATS acima dispostas, pode-se inferir que a caracterização dos NPS pela PET é hoje considerada como um uso reconhecido desta tecnologia de imagem, sendo por esse mesmo motivo — e já há bastante tempo — objeto de cobertura e reembolso por diversos seguros públicos e privados de saúde, como o *Medicare* americano, *Medicare* australiano, *Blue Cross* e *Blue Shield*, entre outros.

Ainda não há evidências que permitam conclusões mais consistentes sobre os resultados dessa caracterização pela PET no manuseio clínico e terapêutico, nem também sobre os resultados em saúde, propriamente dito, sendo estas áreas onde se recomenda concentrar as pesquisas.

### Câncer Pulmonar

Os principais usos da PET nas neoplasias pulmonares, além da caracterização e diferenciação inicial de nódulos pulmonares quanto a malignidade, incluem:

- ✓ Estadiamento inicial (detecção de metástases mediastinais e distantes);
- ✓ Monitoramento da resposta ao tratamento;
- ✓ Detecção de tumores recorrentes ou residuais pós-terapia;
- ✓ Diagnóstico de câncer pulmonar oculto de pequenas células em pacientes com síndromes paraneoplásicas comumente associadas a esta neoplasia.

### A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer Pulmonar

Dezessete revisões foram levantadas para o período, sendo este o câncer que mais esteve presente nas revisões de ATS.

Estadiamento pré-tratamento de câncer pulmonar pela PET (detecção de metástases locais e à distância) foi objeto de avaliação por 14 revisões diferentes, cinco trataram do monitoramento da resposta ao tratamento e 10 revisões da detecção de lesões residuais ou recorrência da doença pós-tratamento inicial. Indicações menos frequentes incluíram detecção de derrame pleural maligno (metástases pleurais), diagnóstico de neoplasia oculta em pacientes com síndromes paraneoplásicas, impacto potencial da PET no cuidado, análise da biologia tumoral e predição da resposta tumoral às medidas terapêuticas. Um resumo contendo informações gerais sobre estas revisões encontra-se disposto na tabela abaixo.

**Tabela 11 - Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Carcinoma Pulmonar**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos completos	Foco	Indicações
VATAP 1996	1986-Set 1996	Medline Current Contents PDQ (Physician's Data Query database – National Cancer Institute and National Library of Medicine)	Revisão sistemática	37	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico Efeito nos resultados em saúde	Não organizada por indicação; papel genérico da PET
VATAP 1998	Set 1996- Dez 1998	Medline HealthSTAR EMBASE Current Contents BIOSIS Revisões de agências de ATS	Revisão sistemática	14	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico	Definição de doença primária desconhecida Detecção de metástases hilar e mediastinal Detecção de metástases distantes Diferenciação de fibrose e recorrência em pacientes tratados Análise da biologia tumoral Monitoramento da resposta ao tratamento Predição da resposta tumoral

HTAC 1999	1993 - 1997	Web HTAC Medline	Revisão de literatura	20	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde	Diferenciação entre nódulos benignos e malignos Estadiamento Avaliação de massa residual pós-tratamento
NHSRD- HTA 1999	Out 1996 - Abril 1998	Medline Cochrane Library	Atualização da literatura a partir da revisão da VATAP de 1996 Reuniao de especialistas (método Delphi)	14	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde Custo- efetividade	Diferenciação entre nódulos benignos e malignos Estadiamento Monitoramento resposta ao tratamento Detecção de doença recorrente
AETSA 2000	1995- 1999	INAHTA Cochrane NHS CRD Economic Evaluation Database Veterans (VATAP)	Revisão sistemática	não especificada	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico Efeito nos resultados em saúde	Diagnóstico do nódulo solitário de pulmão Estadiamento
AHRQ 2000	1990- 2000	Medline e Biosis Previews Databases Painel de experts	Revisão sistemática	1	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde	Estadiamento Detecção de recorrência e doença residual
MSAC 2000	1996- 2000	Medline Cochrane INAHTA Economic Evaluation and Health Technology Assessment databases National Health Service (UK) Economic Evaluation Database	Revisão sistemática	14	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico	Estadiamento pré-operatório Monitoramento da resposta ao tratamento
AETMIS 2001	1999-fev 2001	Medline BIOSIS	Revisões de agências de ATS Revisão da literatura	17 (6 novos)	Capacidade diagnóstica	Estadiamento Monitoração de resposta ao tratamento Detecção de recorrência e lesão residual
ICES Maio 2001	1996 - 2000	Revisões de agências de ATS Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Painel de Especialistas	Revisões de agências de ATS Revisão sistemática	12	Capacidade diagnóstica	Diagnóstico do NPS Estadiamento Detecção de carcinoma residual ou recorrente Detecção de metástases ósseas Impacto potencial do PET no processo de cuidado
CEDIT 2001	1980- 2002	Medline Premedline Embbase Cochrane	Revisão de literatura	12 (1- acurácia)	Factibilidade técnica Capacidade diagnóstica	Estadiamento Seguimento
ECRI 2002	até 1998	não especificada	Revisão sistemática meta-análise	não especificada	Capacidade diagnóstica	Diagnóstico e estadiamento de nódulos pulmonares solitários

HTBS 2002	1993 - 2001	Medline PreMedline Embase Cochrane Controlled Trials Register Current Controlled Trials sites de organizações profissionais	Revisão sistemática meta-análise painel de especialistas	43 (16- metanálise)	Factibilidade técnica Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico Efeito nos resultados em saúde	Efetividade clínica Custo/efetividade Temas relacionados ao paciente Temas organizacionais (incluindo impactos orçamentários)
CEDIT 2002	1980- 2002  (mas só apresenta artigos de 200-2002	Medline Premedline Pascal Cochrane Revisão CEDIT 2001 ECRI	Revisão de literatura	10 (mas abordando vários cânceres)	Factibilidade técnica Capacidade diagnóstica	Não mencionado
ICES Maio 2003	1995 - 2002	Medline HealthStar CancerLit Cochrane	Revisão sistemática	20 (11 novos)	Capacidade diagnóstica Alterações no manuseio clínico	Todas as presentes na revisão da ICES 2001 + Detecção de derrame pleural maligno
ICES Setembro 2003	até maio 2003	Medline HealthStar CancerLit Cochrane	Revisão sistemática	21 (1 novo)	Capacidade diagnóstica alterações no manuseio clínico	Todas as presentes na revisão da ICES 2001 + Detecção de derrame pleural maligno Comparação entre PET e TC isoladas e equipamento PET e TC integrados
AHRQ 2004	1996-Dez 2003	Medline	Revisão sistemática	6	capacidade diagnóstica Impacto na escolha terapêutica	Estadiamento Detecção de doença residual ou recorrência Diagnóstico de neoplasia oculta em pacientes com síndromes para-neoplásicas
ICES janeiro 2004	até janeiro 2003	Medline HealthStar CancerLit Cochrane	Revisão sistemática	22 (1 novo)	Capacidade diagnóstica alterações no manuseio clínico	Todas as presentes na revisão da ICES 2001 + Detecção de derrame pleural maligno + Resposta ao tratamento

Na revisão da Veterans' Affairs Technology Assessment Program (VATAP) de 1996, nenhum dos 37 trabalhos selecionados preencheu os critérios da medicina baseada em evidências para testes diagnósticos (pequenas amostras, desenhos retrospectivos e importantes vícios de amostras), nem foi possível localizar nenhum estudo de PET que analisasse o impacto da tecnologia na mudança do tratamento ou prognóstico dos pacientes portadores de câncer de pulmão. Em função disso, esta Agência considerou que os trabalhos disponíveis não permitiam concluir pela incorporação do PET como rotina no diagnóstico de câncer de pulmão, tanto para o diagnóstico inicial como no estadiamento da doença, e também que, embora os dados tenham sugerido um papel potencial da PET no estadiamento, os sérios problemas metodológicos impediam quaisquer conclusões mais definitivas, sendo sugeridos novos e melhores estudos.

Dois anos depois, a VATAP voltou a empreender uma nova revisão sistemática da literatura sobre esta temática, encontrando 14 novos estudos publicados nesse intervalo de tempo. Seis estudos tinham como foco a detecção de metástases ganglionares hilares e mediastinais. Três trabalhos (Steinert, 1997; Vansteenkiste, 1997; Bury, 1997) apresentavam fortes evidências para o uso da PET no estadiamento nodal de pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas. Variações nas características dos estudos e nas unidades de análise parecem ter contribuído para a variação na faixa de estimativas de acurácia diagnóstica e para as diferenças nos escores de qualidade entre os estudos. As mais fortes evidências sobre a acurácia diagnóstica da PET no estadiamento ganglionar estavam presentes no estudo de Bury (1997), que comparava a PET com a TC — sensibilidade e especificidade da PET de respectivamente 89% e 87%, comparadas a do TC de 79% e 71%. Nenhum dos estudos avaliou o valor incremental da PET no plano diagnóstico de pacientes com este tipo de neoplasia.

Dois estudos (Erasmus, 1997; Bury, 1997) voltaram-se para detecção de recorrência e metástases à distância. O de Erasmus focou no diagnóstico de massas adrenais, que muitas vezes tem seu diagnóstico indeterminado após avaliação de imagem anatômica tradicional (TC e MRI) e requerem biópsia antes do planejamento terapêutico. Os achados do estudo sugeriam que, em conjunção com a TC, a PET podia diferenciar lesões malignas e benignas mas que seus resultados precisavam ser confirmados por estudos prospectivos maiores. O estudo de Bury apresentava fortes evidências sobre o uso da PET em estagiar linfonodos mediastinais em pacientes com este tipo de neoplasia, comparando a PET à imagem convencional (raios X de tórax, TC abdominal e cintigrafia óssea). Os resultados sugeriam uma pequena melhoria na sensibilidade e no valor preditivo da PET sobre a imagem convencional. O autor também relatava que a PET corretamente mudou o estadiamento mediastinal (como determinado por imagem convencional) em 14% dos casos e modificou o tratamento em 20% dos pacientes, mas os métodos de avaliação dessas mudanças não estavam claramente descritos.

A revisão da VATAP de 1998 concluiu ressaltando que as evidências sugeriam uma acurácia comparável da PET a TC no estadiamento nodal mas uma melhor sensibilidade, valor preditivo e acurácia da PET sobre as técnicas convencionais no estadiamento de metástases à distância. Apesar disso, as evidências existentes não suportavam o uso rotineiro de sistemas PET no estadiamento do câncer de pulmão porque os estudos incluídos a cerca de alterações no planejamento

terapêutico não tiveram seu impacto sistemática e adequadamente avaliado, de modo que não se poderia afirmar sobre o possível impacto da PET.

Os dados referentes a acurácia da PET nesta revisão encontram-se abaixo dispostos.

**Tabela 12 — VATAP, 1998 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET no estadiamento do Câncer Pulmonar**

Indicação	Estudo	Ano	Nº	Estimativas dos Testes		
				PET	PET + TC	TC
Estadiamento (detecção metástases mediastinais)	Bury	1997	59 casos pos 28 casos neg	Se = 89% (72-96%) Esp = 87% (71-97%) VPP = 89% (72-96%) VPN = 87% (71-96%) Acur = 88%		Se = 79% Esp = 71% VPP = 75% VPN = 76% Acur = 75%
	Guhlman	1997	20 casos pos 12 casos neg	Se = 80% (56-94%) Esp = 100% (73-100%) Acur = 87% (71-96%) (p<.02)		Se = 50% (27-73%) Esp = 75% (43-95%) Acur = 59% (41-76%)
	Hagberg	1997	9 nódulos pos 9 nódulos neg (em 18 pac.)	Se = 67% Esp = 100%		Se = 56% Esp = 100%
	Steinert	1997	28 estações nodais pos 84 estações neg (em 47 pac.)	Se = 89% (p<.0066) Esp = 99% VPP = 96% VPN = 97% Acur = 97%		Se = 57% Esp = 94% VPP = 76% VPN = 87% Acur = 85%
	Vansteenkiste	1997	15 casos pos 35 casos neg	Se = 67% Esp = 97% VPP = 91% VPN = 87% Acur = 88%	Se = 93% Esp = 97% VPP = 93% VPN = 97% Acur = 96%	Se = 67% Esp = 63% VPP = 43% VPN = 81% Acur = 64%
	Sasaki	1996	17 regiões pos 54 regiões neg	Se = 76% Esp = 98% (p<.005) VPP = 93% VPN = 93% Acur = 93% (p<.005)		Se = 65% Esp = 87% (p<.005) VPP = 61% VPN = 89% Acur = 82% (p<.005)
Estadiamento (detecção metástases distantes)	Bury	1997	39 casos pos 70 casos neg	Se = 100% (91-100%) Esp = 94% (86-98%) VPP = 90% (78-97%) VPN = 100% (95-100%) Acur = 95% (90-98%)		(imagem convencional*) Se = 100% (91-100%) Esp = 94% (86-98%) VPP = 90% (78-97%) VPN = 100% (95-100%) Acur = 95% (90-98%)
	Erasmus	1997	23 lesões malig 10 lesões benigno	Se = 100% Esp = 80%		

Obs: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo; Acur = Acurácia; pos = positivo; neg = negativo; benigno = benigno; malig = maligno; imagem convencional = TC tórax, Tc de abdome e cintigrafia óssea

Fonte: VATAP, 1998, p. 33-34.

No ano seguinte, o NHS R&D Health Technology Assessment Program (NHSRD), vinculado ao Sistema Nacional de Saúde inglês, também realizou uma revisão sistemática sobre a PET no câncer de pulmão, entre outras neoplasias, tomando como ponto de partida a revisão da VATAP de 1996 e atualizando a literatura até abril de 1998. Novamente, foi ressaltado que, apesar de existirem trabalhos que analisavam o impacto clínico da PET e de que seus resultados sugeriam um potencial da tecnologia, estes estudos eram, em sua grande maioria, retrospectivos e com pequena amostra, e que esses trabalhos deveriam evoluir para considerações concretas que considerassem a utilização do método na prática clínica rotineira. Além disso, a reunião de especialistas que avaliou os resultados obtidos chamou também a atenção para a necessidade de se avaliar não apenas a *performance* diagnóstica da tecnologia, mas sua custo-efetividade em relação a TC e a SPECT, que não tinham sido devidamente analisadas.

Ainda de 1999, foi examinada outra revisão, realizada pela Health Technology Advisory Committee (HTAC) e também tendo, como focos de avaliação, a acurácia diagnóstica e os efeitos em saúde do emprego da tecnologia PET no diagnóstico diferencial de nódulo pulmonar, no estadiamento do câncer pulmonar e na análise de recorrência tumoral. Do mesmo modo que as revisões anteriores, os estudos levantados eram, em sua grande maioria, pequenos e não randômicos, não permitindo uma análise mais criteriosa sobre as evidências e indicações do PET. Sumários dos resultados relativos à acurácia diagnóstica da PET e da TC dispostos abaixo. A tendência observada é que a PET parece ter contribuído na separação do câncer limitado ao pulmão daquele com invasão do tecido adjacente, sendo novamente sugerido mais estudos melhor desenhados, multicêntricos, com maior amostragem de pacientes. Até que seus resultados estivessem disponíveis, a Agência recomendava que o acesso a PET deveria ser limitado àqueles pacientes onde a questão clínica tivesse uma grande chance de ser respondida.

**Tabela 13 — HTAC, 1999 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET no estadiamento do Câncer Pulmonar**

Indicação	Estudo	Ano	Estimativas dos Testes	
			PET	TC
Estadiamento (detecção metástases mediastinais)	Bury	1996	Se = 90% Esp = 86%	Se = 72% Esp = 81%
	Scot	1996	Se = 100% Esp = 100% VPP = 100% VPN = 100% Acur = 100%	Se = 67% Esp = 83% VPP = 67% VPN = 83% Acur = 78%
	Wahl	1994	Se = 82% Esp = 81% VPP = 75% VPN = 87% Acur = 81%	Se = 64% Esp = 44% VPP = 44% VPN = 64% Acur = 52%
	Chin	1995	Se = 78% Esp = 81% VPP = 64% VPN = 89% Acur = 80%	Se = 56% Esp = 86% VPP = 63% VPN = 82% Acur = 77%
	Sasaki	1996	Se = 76% Esp = 98% VPP = 93% VPN = 93% Acur = 93%	Se = 65% Esp = 87% VPP = 61% VPN = 89% Acur = 82%
Estadiamento (detecção metástases distantes)	Walk	1995	Se = 83% Esp = 94% VPP = 88% VPN = 92% Acur = 92%	Se = 63% Esp = 73% VPP = 54% VPN = 79% Acur = 70%
	Sazon	1995	Se = 100% Esp = 100%	Se = 81% Esp = 56%
	Steinert	1996	Se = 89% Esp = 99% VPP = 96% VPN = 96% Acur = 97%	Se = 57% Esp = 94% VPP = 76% VPN = 87% Acur = 85%

Obs.: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo; Acur = Acurácia

Fonte: HTAC, 1999 p. 47

No ano de 2000, três agências internacionais de ATS publicaram revisões sobre o emprego da PET para essa localização anatômica: a MSAC da Austrália, a AHRQ americana e a AETSA, da Andaluzia.

A revisão sistemática da Agency for Health Research and Quality (AHRQ, 2000) abarcou publicações de língua inglesa de 1990-2000, tendo como indicações da PET o estadiamento do câncer, a avaliação da recorrência e da presença de doença residual. Observou uma maior sensibilidade para a PET (100%) *versus* a TC (72%), com especificidades equivalentes e altas (>90%). A AHRQ concluiu que existiam evidências

suficientes para recomendar o papel do PET em detectar doença residual e recorrente após tratamento do câncer de pulmão de não-pequenas células.

Na avaliação australiana, a MSAC (MSAC, 2000) revisou 14 estudos publicados até o final de 1999, afirmando que (1) a PET era mais acurada que as técnicas convencionais de imagem na detecção de metástases mediastinais e à distância, e (2) que as evidências eram significativas com relação a uma mudança no manuseio antes da cirurgia ou radioterapia, mesmo que não se tenha podido, naquela ocasião, quantificar o impacto dessas alterações nos resultados em saúde. Ela concluiu que, a despeito das limitações metodológicas de alguns estudos, era razoável considerar que a PET melhorava bastante a acurácia clínica do estadiamento mediastinal, em particular quando a PET era usada em adição a TC.

A Agência australiana também fez menção ao papel potencial da PET em monitorar a resposta ao tratamento (quimioterapia e/ou radioterapia), mas o número de artigos sobre este tópico era muito pequeno, ainda que dois deles (Kiffer et al., 1998; Nestle et al., 1999) referissem uma mudança / estreitamento no campo de radiação em 1/3 dos casos após exames com a PET. Os dois estudos, contudo, tinham razoáveis fraquezas metodológicas, de modo que o impacto da PET sobre o manuseio não podia ser adequadamente avaliado.

**Tabela 14 — MSAC, 2000 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET no estadiamento do Câncer Pulmonar**

Indicação	Estudo	Ano	Nº	Estimativas dos Testes		
				PET	PET + TC	TC
Estadiamento (detecção metástases mediastinais)	Bury	1997	141 casos	Se = 89% (72-96%) Esp = 87% (71-97%)		Se = 79% Esp = 71%
	Saunders	1999	97 pac. (14 Ca comprovados; 13 forte suspeita)	Se = 70.6% Esp = 97% VPP = 30% VPN = 83.8% Acur = 91.6%		Se = 20% Esp = 89.9% VPP = 85.7% VPN = 92.9% Acur = 77.4%
	Guhlman	1997	46 casos (32 CPCNP)	Se = 80% Esp = 100%		Se = 50% Esp = 59%
	Hagberg	1997	18 casos	Se = 67%		Se = 56%
	Steinert	1997	62 casos (47 pac. incluídos)	Se = 89% (p<.0066) Esp = 99%		Se = 57% Esp = 94%
	Gupta	1999	103 casos 71 CPCNP 32 benigno	Se = 93% Esp = 94%		Se = 63% Esp = 60%
	Maron	1999	139 casos (100 incluídos)	sem relato		sem relato
	Graeber	1999	96 casos 59 CPCNP	Se = 98% Esp = 94%		Se = 63% Esp = 60%
	Kernstine	1999	87 casos (64 incluídos)	Se = 70% Esp = 86%		Se = 65% Esp = 79%
	Berlangieri	1999	50	Se = 80% Esp = 97% Acur = 95%		Se = 65% Esp = 90% Acur = 87%
	Vansteenkiste	1997	50		Se = 67% Esp = 97%	Se = 67% Esp = 59%
	Vansteenkiste	1998a	56		Se = 93% Esp = 97%	Se = 50% Esp = 92%
	Vansteenkiste	1998b	68		Se = 93% Esp = 95%	Se = 75% Esp = 63%
	Sasaki	1996	29 casos	Se = 76% Esp = 98% (p<.005)		Se = 65% Esp = 87% (p<.005)
Estadiamento (detecção metástases distantes)	Bury	1998	110 casos	Se = 90% Esp = 98%		Cintigrafia óssea Se = 91% Esp = 61%
	Erasmus	1997	27 casos 33 lesões, 23 maligno 10 benigno	Se = 100% Esp = 80%		

Obs.: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; Acur = Acurácia; maligno = maligno; benigno = benigno

Fonte: MSAC, 2000, p. 26-27.

Mesmo mencionando que nenhum ensaio controlado para avaliar a efetividade da PET nos pacientes tinha ainda sido concluído, a MSAC considerou que tecnologia era potencialmente custo-efetiva no tratamento do câncer pulmonar, embora as análises fossem baseadas em hipóteses que não foram amplamente testadas. Considerou também que, enquanto o benefício de se evitar cirurgias desnecessárias parecia razoável em pacientes com metástases distantes, o verdadeiro impacto da mudança

do procedimento terapêutico baseado na detecção pela PET de nódulos mediastinais permanecia obscuro e carecendo de mais estudos.

Por fim, a Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), em publicação do mesmo ano, também avaliou, entre outras localizações e indicações, a utilidade da PET na identificação da origem do tumor primário, detecção de metástases no câncer de pulmão de células não pequenas e no diagnóstico do nódulo solitário de pulmão, tendo como focos a acurácia de imagem, as mudanças no manuseio diagnóstico e os efeitos nos resultados em saúde. Para tal, a Agência reviu avaliações tecnológicas publicadas entre 1995 e 1999 por outras Agências da INAHTA, estudos presentes na Cochrane Library e na NHS CRD Economic Evaluation Database, bem como as duas revisões já mencionadas da VATAP (1996 e 1998).

Sobre a definição do tumor primário de sítio desconhecido em metástases mediastinais ou hilares e no diagnóstico do nódulo solitário de pulmão, ela considerou que os estudos analisados apresentavam problemas metodológicos importantes que podiam ter sobre-estimado a exatidão diagnóstica do PET. No estadiamento do câncer pulmonar de células não pequenas, a AETSA considerou que existiam diferenças de opiniões sobre a utilidade da PET. Tomando por base o informe da VATAP, considerou que as evidências sobre exatidão diagnóstica sugeriam que a TC e a PET eram comparáveis na detecção de adenopatias e que a PET era um pouco melhor no diagnóstico de metástases à distância, por apresentar uma sensibilidade e um valor preditivo negativo algo maiores. Apesar de assinalarem que a PET deveria ainda demonstrar mudanças na certeza diagnóstica e/ou planejamento do tratamento, ou na redução do custo total do tratamento, para justificar seu papel nesta enfermidade, os organizadores da revisão da AETSA consideraram justificado o uso da PET nas indicações analisadas.

Duas avaliações publicadas em 2001 foram também revistas para esta síntese ora apresentada. Uma delas é a da Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AÉTMIS), de Québec. Tomando por base as avaliações da MSAC e da HCFA/AHRQ, ambas de 2000, a Agência procedeu a uma avaliação da literatura através do Medline e BIOSIS, buscando novas evidências sobre o papel da PET no estadiamento, monitoração da resposta ao tratamento e detecção de tumores residuais ou recorrentes.

A AETMIS identificou seis novos estudos relacionados ao estadiamento de neoplasias pulmonares de células não pequenas. Apenas quatro deles comparavam a PET com outra tecnologia, no caso a TC (Gupta et al., 2000; Vanuytsel et al., 2000; Pieterman et

al., 2000; e Hara et al., 2000). Estes trabalhos mostravam uma sensibilidade da PET superior, com uma especificidade melhor ou comparável. No estudo de Vanuytsel et al (2000), uma melhor sensibilidade foi obtida com o uso das duas tecnologias juntas que com a TC sozinha. Apenas um dos estudos (Gupta et al., 2000) relatava que a sensibilidade da PET era dependente do tamanho das lesões, sendo menor para nódulos inferiores a 1 cm.

Outro estudo avaliado, uma metanálise realizada por Dwamena (1999), comparava a PET para o estadiamento mediastinal do CPCNP em 14 estudos e a TC em 29, concluindo que a PET era superior a TC. Entretanto, a análise mas não fornecia uma comparação cruzada entre estudos comparativos simultâneos e 5 dos 14 estudos da PET já estavam presentes na revisão da Austrália. Outra metanálise (Gould et al., 2001) não comparava a PET a nenhuma outra tecnologia para o diagnóstico de lesões pulmonares. Entretanto, seus autores concluíam que a tecnologia era um teste não invasivo de aceitável eficácia, embora os dados para nódulos menores que 1 cm fossem poucos. Eles afirmavam que, na prática clínica, a PET-FDG tinha um alta sensibilidade mas uma especificidade intermediária em determinar a malignidade de uma lesão.

A partir da atualização realizada, a AETMIS considerou que a utilidade clínica da PET em estagiar estes tumores era suportada pelos novos dados, demonstrando sensibilidade superior com especificidade também igual ou superior, que facilitava o manuseio terapêutico dos pacientes.

Sobre o monitoramento da resposta ao tratamento dos cânceres pulmonares de células não pequenas, nenhum novo artigo foi identificado e a AETMIS repete a conclusão da MSAC, qual seja: que a PET parece ter algum papel nesta indicação mas que são necessários mais dados para se poder concluir que ela é clinicamente efetiva.

Também sobre a detecção de doença recorrente ou residual, não foram identificados novos trabalhos. Novamente, a agência canadense é concorde com a agência australiana, considerando que a PET tem potencial de aplicação para esse uso.

**Tabela 15 — AETMIS, 2001 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET no estadiamento do Câncer Pulmonar**

Indicação	Estudo	Ano	Nº	Estimativas dos Testes		
				PET	PET + TC	TC
Estadiamento câncer pulmonar local ou à distância	Erasmus et al	2000	25 pac.	(pleura) Se = 95% (77-100%) Acur = 92% (74-99%)		
	Gupta et al	2000	118 casos (73 incluídos)	Se = 96% Acur = 94%		Se = 68% Acur = 66%
	Vanuytsel et al.	1997	46 casos (32 CPCNP)	(ganglionar) Se = 72% Acur = 95%(p<.001)	Se = 78%	Se = 47%
	Steinert et al.	1997	62 casos (47 pac. incluídos)	Se = 89% (p<.0066) Esp = 99%		Se = 57% Esp = 94%
	Gupta	1999	103 casos 71 CPCNP 32 benignos	Se = 93% Esp = 94%		Se = 63% Esp = 60%
	Maron	1999	100 pac.	(ganglionar) Se = 92% (p<.005) (pulmonar) Se = 94% Acur = 98%		(ganglionar) Se = 25% (pulmonar) Se = 78% Acur = 91%
	Pieterman et al.	2000	102	(mediastino) Se = 91% Acur = 69% (distância) SE = 82% (total) Se = 95%	(mediastino) Se = 94% Acur = 88%	(mediastino) Se = 75% Acur = 69%
	Roberts et al	2000	100 pac.	(mediastino) Se = 87,4% Acur = 90%		
	Hara et al	2000	29 pac.	(mediastino) Se = 75% Acur = 96% com PET-Colina <sup>11</sup> Se = 100% Acur = 97%		Se = 19% Acur = 94%
	Weber et al.	1999	27 pac.	(ganglionar) PET = 100%		Se = 91%
	Berlangiere et al.	1999	37 pac.	(ganglionar) Se = 80%		Se = 65%
	Vansteenkiste	1998b	68 pac.		Se = 93% Acur = 94%	Se = 75% Acur = 68%
	Magnani et al.	1999	28 pac.			
Saunders et al.	1999	97 pac.	(mediastino) Se = 70,6%	Se = 78%	Se = 66%	

Legenda: Se = Sensibilidade; Acur = Acurácia; pac. = pacientes.

Obs.: Não foram incluídos os estudos de Higashi, 2000; Bernard, 1996; Barkeet, 2000; Dhital, 2000, Vessele, 2000 — sem relato dos dados sobre a PET e sobre os testes comparados

Fonte: AETMIS, 2001, p. 171-180.

A AETMIS concluiu sua revisão reconhecendo a utilidade clínica da PET na caracterização do NPS, no estadiamento dos CPCNP (incluindo metástases para linfonodos hilares e mediastinais e disseminação à distância) e, como tendo potencial,

a ser mais bem investigado, no monitoramento terapêutico e na detecção de tumores residuais ou recorrentes.

Do mesmo ano de 2001 é a primeira avaliação do Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) do Canadá. Baseada em uma revisão sistemática que cobriu o período de 1996-2000, a agência utilizou uma busca extensiva de ATS já realizadas por outras agências, pesquisa em bases bibliográficas e um painel de especialistas. No que se refere à neoplasia com localização anatômica tratada nesta seção, as principais indicações avaliadas foram: diagnóstico do nódulo solitário de pulmão (já tratado no item precedente); estadiamento do câncer primário do pulmão (avaliação de linfonodos mediastinais); detecção de carcinoma residual ou recorrente; detecção de metástases ósseas do carcinoma pulmonar primário; e impacto potencial da PET nos processos dos cuidados para o câncer de pulmão.

No que se refere ao estadiamento do carcinoma primário e avaliação dos linfonodos mediastinal, os vários estudos mostraram uma sensibilidade maior da PET que a da TC com especificidade comparável ou superior. A PET mostrava-se superior a TC para qualquer tamanho de linfonodo mediastinal.

Também no que se refere a detecção de lesão residual/recidiva tumoral, a PET mostrou-se superior a TC em sensibilidade, com especificidade semelhante.

Sobre a avaliação da tecnologia na detecção de metástases ósseas de carcinoma pulmonar primário, um estudo de 110 pacientes comparando a PET com a cintigrafia óssea convencional evidenciou igual sensibilidade maior especificidade (91% vs. 61%).

Os dados acima mencionados encontram-se sumarizados na tabela abaixo.

**Tabela 16 — ICES 2001 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET no Câncer Pulmonar**

Indicação	Estudo	Ano	Nº	Estimativas dos Testes	
				PET	TC
Estadiamento (detecção metástases mediastinais)	Bury	1996	50 pac.	Se = 90% Esp = 81%	Se = 72% Esp = 86%
	Saunders	1999	97 pac.	Se = 71% Esp = 97% VPP = 86% VPN = 84%	Se = 20% Esp = 90% VPP = 30% VPN = 93%
	Stokkel	1999	33 pac.	Se = 90% Esp = 97% VPP = 85% VPN = 98%	
	Chin	1999	30 pac.	Se = 78% Esp = 98% VPP = 64% VPN = 89%	Se = 56% Esp = 98% VPP = 63% VPN = 92%
	Gupta	1999	103 casos	Se = 93% Esp = 94% VPP = 92% VPN = 94%	Se = 63% Esp = 60% VPP = 50% VPN = 72%
	Gupta	2000	54 pac.	Se = 96% Esp = 93% VPP = 86% VPN = 88%	
	Graeber	1999	44 pac.	Se = 98% Esp = 94% VPP = 91% VPN = —	Se = 63% Esp = 60% VPP = 64% VPN = —
	Graeber	1999	96 casos	Se = 97% Esp = 89% VPP = 97% VPN = 84%	
Metástese Óssea	Bury	1999	58 pac.	Se = 90% Esp = 98% VPP = 90% VPN = 98%	Se = 90% Esp = 61% VPP = 35% VPN = 96%
Recorrência/ Recidiva	Bury	1999	110 pac.	Se = 100% Esp = 98% VPP = 93% VPN = 100%	Se = 69% Esp = 98% VPP = 90% VPN = 92%

Obs.; Ano — Ano da Publicação;; Se — Sensibilidade; Esp — Especificidade; VPP — Valor preditivo positivo; VPN — Valor preditivo negativo; Pac. — Pacientes.

Fonte: Adaptado de ICES, 2001, p. 12

Por fim, no que se refere a potenciais impactos sobre o manuseio clínico, a ICES considerou que o uso da PET poderia evitar mediastinoscopias e toracotomias desnecessárias.

Após submeter seus resultados a um painel de especialistas, o ICES concluiu que a PET pode ser eficaz e é recomendada para distinguir nódulo benigno de uma lesão maligna; em prever o comprometimento neoplásico dos linfonodos mediastinais,

contribuindo para estadiar a extensão da doença; melhor detectar lesões recorrentes ou residuais que a TC, fornecendo informações prognósticas sobre o câncer de pulmão e reduzindo a quantidade de tecido pulmonar exposto à radioterapia, ainda que estes impactos sobre os resultados clínicos não tenham sido demonstrados.

Em 2002, a revisão do Health Technology Board for Scotland (HTBS) da Escócia buscou fazer uma avaliação detalhada da efetividade clínica do FDG-PET no carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP), bem como da custo-efetividade e de temas organizacionais (incluindo impactos orçamentários). Ela incluiu uma revisão sistemática, seguida de meta-análise e discussão dos resultados por um painel de especialistas. O período abarcado compreendeu de 1993 a 2001 e um grande quantitativo de bases bibliográficas e não bibliográficas (Medline, PreMedline) e Embase, Cochrane Controlled Trials Register, Current Controlled Trials, *sites* de organizações profissionais e de outras agências de ATS. Os aspectos incluídos para a avaliação da PET foram o estadiamento do mediastino, a detecção de metástases à distância e as mudanças nas condutas clínicas com os pacientes.

Foram realizadas duas metanálises comparando a acurácia do PET no carcinoma de células não pequenas; uma para avaliar a sensibilidade e a especificidade do PET em pacientes com TC negativa para adenomegalias, e outra com TC positiva. A metanálise mostrou que, para pacientes com CPCNP e TC negativo, a especificidade do PET foi de 90% (intervalo de confiança de 95% de 87 –93%) e sensibilidade de 86% (intervalo de confiança de 0,79 – 0,91). Já para pacientes com CPCNP e com TC positivo a especificidade do PET foi 76% (intervalo de confiança de 69-82%) e sensibilidade de 92% (intervalo de confiança de 87 –95%).

Dois testes controlados randomizados compararam as estratégias diagnósticas utilizadas em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas, com e sem a realização do PET. Os resultados foram contraditórios. O primeiro (van Tinteren e al., 2002) demonstrou que a introdução do PET provocou uma redução custo-efetiva no número de toracotomias desnecessárias. O segundo (Boyer e al., 2001) não identificou diferenças entre as diversas estratégias diagnósticas. Esta discrepância parece ter sido motivada pelas diferentes condutas adotadas para os pacientes em cada trabalho a partir dos resultados do PET.

A HTBS concluiu que o PET é superior ao TC e outros métodos de estadiamento do mediastino em pacientes com CPCNP, na investigação de metástases à distância e em outras áreas selecionadas da oncologia, mas chamou atenção para o fato de que

os estudos publicados era deficientes e que pesquisas posteriores com melhores desenhos, deviam ser incentivadas.

Cabe mencionar que foi levantada uma publicação da ECRI (Emergency Care Research Institute) de 2002 que não se constitui em uma revisão em si mas um sumário baseado em uma revisão com meta-análise realizada pela ECRI em 1998. Neste relato, não são apresentados aspectos metodológicos, apenas os principais resultados e conclusões. Não foi possível obter em tempo hábil a revisão, embora solicitada<sup>15</sup>. Optou-se por incorporar esse documento a esta síntese porque a revisão da ECRI de 98 aqui incluída foi mencionada e serviu como ponto de partida e objeto de análise de várias revisões de ATS de Agências diversas sintetizadas neste relatório.

Segundo o que consta no relato, a revisão teve por foco o diagnóstico e estadiamento de nódulos pulmonares. O mesmo documento refere que as conclusões basearam-se em uma revisão sistemática com meta-análise, de artigos publicados até 1998. O relato, contudo, não informa sobre base de dados, idiomas das publicações, etc. As conclusões presentes no documento são que, na determinação de benignidade/malignidade de nódulos pulmonares, a PET-FDG apresentou uma sensibilidade de 96,9% e uma especificidade de 78%, enquanto que para a TC esses valores foram de, respectivamente, 99,3% e 51% e, para a biópsia transtorácica com agulha, a sensibilidade situou-se em 94,0% e a especificidade em 95,8%. Considera que o papel da PET em pacientes com suspeita de câncer de pulmão é na verificação da ausência de metástases em pacientes que poderiam ser candidatos à ressecção cirúrgica do tumor. E que o uso de PET para o diagnóstico de malignidade do nódulo pulmonar solitário resultou em menor expectativa de vida do paciente e em aumento de custos porque PET tem menor sensibilidade que a tomografia computadorizada e menor especificidade que a biópsia com agulha, o teste usualmente sendo utilizado após um CT positivo. Desse modo, A ECRI sugere, neste documento, que para o diagnóstico de câncer de pulmão, as evidências publicadas apenas sustentam o uso de PET em circunstâncias específicas.

Do mesmo ano também é a revisão do Comité d' Evaluation et Difusion des Innovations Technologiques (CEDIT, 2002). Esta avaliação teve como focos a factibilidade técnica e capacidade diagnóstica da PET, comparando a PET de sistema dedicado com a PET-TC (equipamento que associa a PET com a TC<sup>16</sup>). Apenas 1

---

<sup>15</sup> Não disponível em meio eletrônico. A revisão foi solicitada por correspondência à ECRI mas não foi retornado o envio.

<sup>16</sup> E que por isso teria a vantagem de fornecer, ao mesmo tempo, informação anatômica e funcional.

estudo (Hany 2002) apresenta dados de avaliação de acurácia clínica. Trata-se de uma avaliação de 53 pacientes (19 estadiamentos de câncer broncopulmonar; 7 seguimentos de câncer broncopulmomar; 11 estadiamentos de câncer de orofaringe; 3 reavaliações de câncer de orofaringe e 13 suspeitas de recidiva de cânceres diversos. A PET apresentou uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 93%, enquanto o equipamento misto (PET/TC) teve sensibilidade de 98% e especificidade de 99%. Os autores da revisão do CEDIT concluíram que o último exame apresenta melhor performance diagnóstica, mas que estudos com maior número de pacientes devem ser realizados. Os revisores apontam, entretanto, que o estudo apresentava falhas metodológicas importantes, devendo os seus resultados serem interpretados com cautela.

Desde a revisão de 2001, a Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) tem realizado periódicas atualizações da literatura, liberando *updates* a intervalos regulares. Em maio de 2003, uma atualização foi liberada em meio eletrônico, contendo uma revisão das publicações adicionais até 2002 (11 novos artigos, sendo 2 de NPS). Em relação a todas as indicações presentes na ICES 2001, foi acrescentada a investigação do papel da PET na detecção de derrame pleural maligno.

A Agência manteve as conclusões e recomendações precedentes. Sobre a nova indicação acrescentada, um estudo (Gupta, 2002) com 35 pacientes mostrou que, de 18 pacientes com derrames de origem maligna, a PET diagnosticou corretamente 16 deles, e que ela também afastou malignidade corretamente em 16 de 17 outros pacientes que não a possuíam. Desse modo, a sensibilidade da PET foi de 88,8% e a sensibilidade de 94,1%.

Em setembro de 2003, uma nova atualização da ICES foi liberada. Um artigo foi adicionado (Lardionois, 2003), mostrando que metástases ganglionares foram estimadas em 55 pacientes com CPCNP usando apenas TC, apenas PET e sistema de imagem PET/TC integrado. Esta última forneceu informações adicionais em 41% dos pacientes.

Em janeiro de 2004, mais uma nova atualização foi publicada pela ICES, com busca bibliográfica que cobriu até 31 de dezembro de 2003. Mais um novo artigo, avaliando com TC e PET a resposta ao tratamento após radio e quimioterapia combinadas ou radioterapia radical em 73 pacientes. A PET mostrou-se superior na avaliação da resposta terapêutica e foi melhor preditor da sobrevida. A tabela abaixo, de 2004, inclui os resultados de todos estudos incluídos nas três atualizações do ICES acima mencionadas (ICES 2003 (a) e (b) e ICES 2004).

**Tabela 17 — ICES, 2004 – Sumário dos estudos sobre a PET no Câncer de Pulmão**

Indicação	Estudo	Ano	Nº	Estimativas dos Testes	
				PET	TC
Estadiamento (detecção metástases mediastinais)	Bury	1996	50 pac.	Se = 90% Esp = 81%	Se = 72% Esp = 86%
	Chin	1995	30 pac.	Se = 78% Esp = 81% VPP = 64% VPN = 89%	Se = 56% Esp = 86% VPP = 63% VPN = 87%
	Saunders	1999	97 pac.	Se = 71% Esp = 97% VPP = 86% VPN = 84%	Se = 20% Esp = 90% VPP = 30% VPN = 93%
	Stokkel	1999	33 pac.	Se = 90% Esp = 97% VPP = 85% VPN = 98%	
	Chin	1999	30 pac.	Se = 78% Esp = 98% VPP = 64% VPN = 89%	Se = 56% Esp = 98% VPP = 63% VPN = 92%
	Gupta	1999	103 casos	Se = 93% Esp = 94% VPP = 92% VPN = 94%	Se = 63% Esp = 60% VPP = 50% VPN = 72%
	Gupta	2000	54 pac.	Se = 96% Esp = 93% VPP = 86% VPN = 88%	
	Pieterman	2000	110 pac.	Se = 91% Esp = 86%	
	Vessele	2002	142 pac.	Se = 80,9% Esp = 96% VPP = 91,9% VPN = 90.1%	
	Albes	2002	40 pac.	Se = 67% Esp = 100%	
	Poncelet	2001	64 pac.	Se = 67% Esp = 85% VPP = 43% VPN = 93.6%	Se = 33% Esp = 90,6% VPP = 37% VPN = 89%
	Lardionois	2003	50 pac.	—	—
Metástese Óssea	Bury	1998	110 pac.	Se = 90% Esp = 98% VPP = 90% VPN = 98%	Se = 90% Esp = 61% VPP = 35% VPN = 96%
Recorrência/ Recidiva	Bury	1999	110 pac.	Se = 100% Esp = 98% VPP = 93% VPN = 100%	
Derrame Pleural	Gupta	2002	35 pac.	Se = 88% Esp = 94%	
Predição de Sobrevida	Mac Manus	2003	73 pac.	Análise de Sobrevida (p<0.0001)	

Obs: Ano — Ano da Publicação; Se — Sensibilidade; Esp — Especificidade; VPP — Valor preditivo positivo; VPN — Valor preditivo negativo; - — dados não disponíveis.

Fonte: ICES, 2004, p. 13.

Por fim, também deste ano é a última avaliação da AHRQ. Tendo como foco a acurácia diagnóstica e os impactos na escolha terapêutica, as identificações da PET sob avaliação foram o estadiamento no câncer pulmonar de pequenas células, o restadiamento pós-tratamento (detecção de doença residual ou novos acometimentos), e o diagnóstico de CPPC oculto em pacientes com síndromes para-neoplásicas.

Foram identificados cinco artigos dedicados ao estadiamento no câncer pulmonar de pequenas células. Entretanto, três careciam de informação sob os testes diagnósticos comparados (Pandit, 2003) ou apresentavam informação de uma forma que impedia que os dados dos testes alternativos a PET fossem calculados (Chin, 2002; Zhao 2002), limitando a habilidade desta revisão de comentar sobre a acurácia comparativa dos testes. Em um estudo (Chin, 2002), os dados estratificados pelo resultado do TC (positivo ou negativo) sugeriam que a PET tinha maior probabilidade de classificar os pacientes como falso-negativos ou falso-positivos. Dado o pequeno número de pacientes (n=18), o significado desses problemas de classificação não estava claro. Dois estudos apresentaram dados que permitiam que os dados de acurácia sejam calculados tanto para a PET comparada a TC quanto a TC e MRI (Shen 2002; Schumacher 2001). Embora um estudo (Schumacher, 2001) mostre que a PET tem maior sensibilidade (100% *versus* 65%) que a TC ou a MRI, outro artigo (Shen, 2002) encontrou sensibilidades similares e altas para a PET e a TC (93% *versus* 100%). Especificidade variou entre 94% (CT – Shen, 2002) e 100% e foram indistinguíveis estatisticamente devido ao pequeno número de pacientes envolvidos e, dessa forma, aos amplos intervalos de confiança.

**Tabela 18— AHRQ, 2004 — Estimativas da sensibilidade e especificidade da PET no estadiamento do Câncer Pulmonar de Pequenas Células**

Estudo	Sensibilidade	Int. Conf. 95%	Especificidade	Int. Conf. 95%
Chin 2002 – PET – TC	1.00	0.158-1.00	1.00	0.590-1.00
Schumacher 2001 – PET	1.00	0.832-1.00	1.00	0.541-1.00
Shen 2002 – PET	1.00	0.782-1.00	1.00	0.692-1.00
Zhao 2002 – PET	0.429	0.0989-0.816	1.00	0.478-1.00
Schumacher 2001 – TC	0.650	0.408-0.846	1.00	0.541-1.00
Shen 2002 – TC	0.933	0.681-0.998	0.900	0.555-0.997
Chin 2002 – PET + TC	0.889	0.517-0.997	—	—
Pandit 2002 – PET	1.00	0.631-1.00	—	—

Fonte: AHRQ, 2004.

Dois estudos foram identificados sobre o restadiamento pós-tratamento (detecção de doença residual ou novos acometimentos) (Pandit 2003; Zhao 2003). O de Pandit et al não incluía informação sobre o teste alternativo a PET. Resultados do *follow-up* de longo

prazo sugerem que a PET tem alta sensibilidade (>90%) mas moderada especificidade (<70%) em prever a sobrevivência além de 1 ano, em pacientes submetidos ao tratamento (quimioterapia e/ou radioterapia) mas não ficou claro como a PET impactou nas decisões de tratamento a seguir. Zhao et al. (2003) também não apresentaram os dados do reestadiamento pós-tratamento para o TC, embora os resultados de TC tenham sido obtidos. PET identificou todos os pacientes com doença recorrente (7 em 7) e 4 dos 5 pacientes sem recorrência. Estes dados sugerem um papel para a PET no reestadiamento mas não podem ser considerados definitivos devido a ausência de dados comparativos da performance CT/MRI.

**Tabela 19 — AHRQ, 2004 — Estimativas da sensibilidade e da especificidade da PET no restadiamento pós-tratamento**

Estudo	Sensibilidade	Int. Conf. 95%	Especificidade	Int. Conf. 95%
Pandit 2002 – PET	0.958	0.789-0.999	0.409	0.207-0.636
Zhao 2002 – PET	1.00	0.590-1.00	0.800	0.284-0.995

Fonte: AHRQ, 2004.

Por fim, no diagnóstico de CPPC oculto em pacientes com síndromes para-neoplásicas, foi identificado apenas um estudo (Rees, 2001), que examinou o uso da PET no diagnóstico de nódulos pulmonares solitários entre pacientes com síndrome para-neoplásica (síndromes cerebelares, neuropatias motoras e sensoriais; mieloradiculopatias, síndrome miastênica de Lambert-Eaton) e resultados de testes convencionais de imagem negativos (TC, US, mamografia e broncoscopia). A PET teve uma sensibilidade de 90% em detectar câncer (incluindo 3 pacientes com CPPC) e uma especificidade de 90%. Dado o quantitativo muito pequeno de pacientes com tumores de pequenas células, a ausência de um teste comparador e a critérios pré-definidos para categorizar os resultados da PET como positivos ou negativos, este estudo, ainda que sugira um papel para a PET em diagnosticar tumores ocultos deste tipo, precisa ser confirmado por outros com maior tamanho da população sob exame e com testes comparados bem explícitos.

**Tabela 20 — AHRQ, 2004 — Estimativas da sensibilidade e especificidade da PET no diagnóstico do Carcinoma Pulmonar oculto em pacientes com síndrome para-neoplásica**

Estudo	Sensibilidade	Int. Conf. 95%	Especificidade	Int. Conf. 95%
Rees 2001	0.900	0.555-0.997	0.897	0.726-0.978

Fonte: AHRQ, 2004.

## **Conclusões:**

A síntese das revisões acima realizadas permite concluir que:

1. As avaliações tecnológicas sobre o uso da PET nas neoplasias pulmonares tem sido objeto de inúmeros estudos por parte de inúmeras agências internacionais, sendo uma das aplicações mais examinadas, em particular nos últimos anos. Em concomitância, tem também se ampliado o espectro de indicações para o uso desta tecnologia sob exame.
2. A grande maioria das ATS sobre o uso da PET nos cânceres pulmonares tiveram como foco a acurácia diagnóstica da tecnologia de imagem e nos seus efeitos sobre o manuseio dos pacientes, em particular naqueles decorrentes da utilização da sua utilização na diferenciação de nódulos benignos de lesões cancerosas, no estadiamento pré-terapêutica dos cânceres pulmonares e na investigação de recorrência ou doença residual.
3. O uso da PET na caracterização do NPS, no estadiamento do comprometimento mediastinal e à distância, e na detecção de recorrências encontram-se apoiados em razoáveis evidências e, na atualidade, são recomendados pela maioria das agências de ATS.

## **Câncer de Mama**

### **Aspectos Gerais**

No mundo, excluindo-se as neoplasias de pele, o câncer de mama é o segundo câncer mais comumente diagnosticado, sendo o primeiro entre as mulheres. São cerca de um milhão de casos novos por ano, sendo que mais da metade deles ocorrem em países desenvolvidos. A Holanda é o país com a maior incidência, com uma taxa de incidência ajustada por idade de 90,2/100.000, enquanto nos Estados Unidos, a taxa é de 86,9/100.000 (INCA, 2003). O Instituto Nacional de Câncer dos EUA estima que, em 2004, ocorrerão mais de 200 mil novos casos e 40.000 mortes por câncer de mama naquele país (National Cancer Institute, 2004<sup>17</sup>). Taxas elevadas também são encontradas na Europa, Austrália, Nova Zelândia e no sul da América do Sul, especialmente no Uruguai e na Argentina. As populações da África e da Ásia possuem, em geral, baixas taxas de incidência (INCA, 2003). As taxas de incidência por câncer de mama aumentam com a idade, alcançando seu pico na faixa etária de 65 a 70 anos (INCA, 2003).

---

<sup>17</sup> In: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics>

A incidência do câncer de mama em mulheres vem aumentando continuamente na última década, o que pode ser resultado de mudanças sócio-demográficas e de maior acesso aos serviços de saúde. Seu prognóstico é relativamente bom se diagnosticado nos estádios iniciais. Estima-se que a sobrevida média geral cumulativa após cinco anos seja de 65% (variando de 53 e 74%) nos países desenvolvidos, e de 56% (49 - 51%) para os países em desenvolvimento. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61% (INCA, 2003).

No Brasil, provavelmente em decorrência de melhorias diagnósticas e no preenchimento dos atestados de óbito, pode-se observar um aumento considerável da taxa de mortalidade por câncer de mama entre mulheres, de 1979 a 2000, passando de 5,77/100.000 a 9,74/100.000, correspondendo a uma variação percentual relativa de +69,0% no período (INCA, 2003). Estima-se a ocorrência de 41.610 novos casos e 9.335 óbitos para o ano de 2003, correspondendo a taxas brutas de incidência e mortalidade de 46,35/100.000 e 10,40/100.000, respectivamente (INCA, 2003). As altas taxas de mortalidade por câncer de mama observadas no Brasil decorrem, muito provavelmente, do diagnóstico tardio da doença. Com base nos dados disponíveis de Registros Hospitalares, 60% dos tumores de mama, em média, são diagnosticados em estádios avançados (estádios III ou IV).

Fatores de risco para câncer de mama em mulheres incluem história familiar de câncer de mama, diagnóstico confirmado de hiperplasia atípica, densidade da mama aumentada, história de menarca precoce ou menopausa tardia, obesidade após a menopausa, uso de contraceptivos orais ou reposição de hormônios orais (estrogênio e progesterona) pós-menopausa, nuliparidade ou primeira gravidez após 30 anos de idade e consumo de bebidas alcoólicas. Os genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por cerca 5% de todos os casos que ocorrem na população feminina. Por outro lado, a atividade física regular parece ser fator de proteção (INCA, 2003).

Embora tenham sido identificados alguns fatores ambientais e comportamentais associados a um maior risco para o câncer de mama, estudos epidemiológicos não fornecem evidências conclusivas que justifiquem a recomendação de estratégias específicas de prevenção. Ainda assim, ações de promoção à saúde como a prevenção do tabagismo, alcoolismo, obesidade e sedentarismo podem contribuir para reduzir o risco de câncer de mama. Avanços tecnológicos têm sido direcionados majoritariamente para o diagnóstico e tratamento precoces, no sentido de melhorar a sobrevida das pacientes.

Para a detecção precoce do câncer de mama recomenda-se (Ministério da Saúde, 2004):

- ✓ Rastreamento por meio do exame clínico da mama, para as todas as mulheres a partir de 40 anos de idade, realizado anualmente. Este procedimento é ainda compreendido como parte do atendimento integral à saúde da mulher, devendo ser realizado em todas as consultas clínicas, independente da faixa etária;
- ✓ Rastreamento por mamografia, para as mulheres com idade entre 50 a 69 anos, com o máximo de dois anos entre os exames;
- ✓ Exame clínico da mama e mamografia anual, a partir dos 35 anos, para as mulheres pertencentes a grupos populacionais com risco elevado de desenvolver câncer de mama;
- ✓ Garantia de acesso ao diagnóstico, tratamento e seguimento para todas as mulheres com alterações nos exames realizados.

São definidos como grupos populacionais com risco elevado para o desenvolvimento do câncer de mama:

- ✓ Mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama, abaixo dos 50 anos de idade;
- ✓ Mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama bilateral ou câncer de ovário, em qualquer faixa etária;
- ✓ Mulheres com história familiar de câncer de mama masculino;
- ✓ Mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular *in situ*.

A rotina diagnóstica é iniciada com o exame clínico, que deve contemplar inspeção estática e dinâmica, palpação das axilas e palpação da mama com a paciente em decúbito dorsal. A ultra-sonografia (US) é o método de escolha para avaliação por imagem das lesões palpáveis, em mulheres com menos de 35 anos. Naquelas com idade igual ou superior a 35 anos, a mamografia é o método de eleição. Ela pode ser complementada pela ultra-sonografia nas seguintes situações:

- Nódulo sem expressão, porque a mama é densa ou porque está em zona cega na mamografia;
- Nódulo regular ou levemente lobulado, que possa ser um cisto;

- Densidade assimétrica difusa, que possa ser lesão sólida, cisto ou parênquima mamário.

Se houver lesões suspeitas, deve-se buscar a confirmação do diagnóstico que pode ser citológico, por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), ou histológico, quando o material for obtido por punção, utilizando-se agulha grossa (PAG) ou biópsia cirúrgica convencional. A PAAF é um procedimento ambulatorial, de baixo custo, de fácil execução e raramente apresenta complicações, que permite o diagnóstico citológico das lesões. Esse procedimento dispensa o uso de anestesia. A PAG ou *core biopsy* é também um procedimento ambulatorial, realizado sob anestesia local, que fornece material para diagnóstico histopatológico (por congelação, quando disponível), permitindo inclusive a dosagem de receptores hormonais.

Nas lesões palpáveis com imagem negativa (mamografia e ultra-sonografia), deve-se prosseguir a investigação com PAAF, PAG ou biópsia cirúrgica. Havendo indisponibilidade da realização de exames de imagem está indicada a investigação por meio da PAAF ou PAG. A conduta nas lesões não palpáveis segue a proposta do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®), publicado pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) e recomendada pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), em reunião de Consenso em 1998<sup>18</sup>.

O câncer de mama deve ser abordado por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento integral da paciente. As modalidades terapêuticas disponíveis atualmente são a cirúrgica e a radioterápica para o tratamento loco-regional e a hormonioterapia e a quimioterapia para o tratamento sistêmico.

### **A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Mama**

Oito agências internacionais de ATS produziram 12 revisões sobre a utilidade e performance da PET no câncer de mama durante o período de 1996-2004:

1. AETMIS — Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Canadá (2001);
2. AETSA — Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Espanha (2000);
3. Blue Cross and Blue Shield Association, EUA (2001);
4. ECRI — Health Technology Assessment Information Service, EUA (2003);

---

<sup>18</sup> A edição de 2003 do BI-RADS® está disponível na internet na página do ACR: <http://www.acr.org>

5. ICES — Institute for Clinical Evaluative Sciences, Espanha (2001, 2003a, 2003b & 2004);
6. NHSRD-HTA — NHS R&D Health Technology Assessment Program, Inglaterra (1999);
7. HTAC — Health Technology Advisory Committee, EUA (1999);
8. VATAP — Veterans' Affairs Technology Assessment Program, EUA (1996 & 1998).

Detalhes destas revisões encontram-se sumarizadas no quadro abaixo:

**Tabela 21 — Sumário das revisões de ATS sobre PET no Câncer de Mama**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos completos	Foco	Indicações
AETMIS 2001	até Fev 2001	Medline BIOSIS	Revisão sistemática	2	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Deteção de tumor primário Estadiamento de linfonodos axilares Deteção de metástases ganglionares axilares
AETSA 2000	1995-1999	INAHTA Cochrane NHS CRD Economic Evaluation Database Revisão da VATAP	Revisão sistemática	2	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Identificação da origem do tumor primário Deteção de metástases ganglionares axilares Deteção de recorrência e metástases à distância
Blue Cross 2001	1996-2001	Medline CancerLite Blue Cross and Blue Shield Association	Meta-análise	32	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Diagnóstico inicial Estadiamento de linfonodos axilares Deteção de recidiva locoregional ou metástases / recidiva distantes Avaliação da resposta ao tratamento
ECRI 2003	até 2003	Cancerlit ClínicalTrials Cochrane CRISP ECRI TRIP Embase Medscape Medline HealthSTAR UK NHS Economic Evaluation Database	Meta-análise	28	Capacidade diagnóstica	Diagnóstico inicial Estadiamento
ICES 2001	1996-2000	Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Library	Revisão sistemática	5	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Deteção de linfonodos axilares metastáticos Deteção de metástases ósseas Avaliação inicial de resposta a quimioterapia Impactos nos cuidados do câncer de mama

ICES Maio 2003	1995- 2002	Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Library	Revisão sistemática	8	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Estadiamento pré-operatório Detecção de linfonodos axilares metastáticos Detecção de metástases ósseas Avaliação inicial de resposta a quimioterapia Impactos nos cuidados do câncer de mama
ICES Setembro 2003	até maio 2003	Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Library	Revisão sistemática	8	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Estadiamento pré-operatório Detecção de linfonodos axilares metastáticos Detecção de metástases ósseas Avaliação inicial de resposta a quimioterapia Impactos nos cuidados do câncer de mama
ICES 2004	até janeiro 2003	Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Library	Revisão sistemática	8	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Estadiamento pré-operatório Detecção de linfonodos axilares metastáticos Impactos nos cuidados do câncer de mama Detecção de metástases ósseas Avaliação inicial de resposta a quimioterapia
NHSRD- HTA 1999	1996- 1998	Revisão da VATAP Cochrane Library	Revisão bibliográfica rápida opiniões de especialistas	8	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Diagnóstico inicial Estadiamento de linfonodos axilares Detecção de recidiva locoregional ou metástases / recidiva distantes Avaliação pré-operatória
HTAC 1999	1993- 1997	Medline HSTAT	Revisão de literatura	8	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Diferenciar massa mamária maligna de benigna Envolvimento dos nódulos axilares
VATAP 1996	até 1996	Medline Health Current Contents PDQ NCI & NLM	Revisão sistemática	5	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Diagnóstico inicial Estadiamento de linfonodos axilares Detecção de metástases/recidiva distantes
VATAP 1998	1996- 1998	Medline HealthSTAR EMBASE Current Contents BIOSIS	Revisão sistemática	6	Capacidade diagnóstica Manuseio diagnóstico e/ou terapêutico Factibilidade técnica	Avaliação não cirúrgica de câncer de mama Estagiar doença recorrente Quantificar taxa glicolítica do tumor Monitorar resposta ao tratamento Seleção de pacientes para dissecção axilar e terapia pré-operatória Screening de subgrupos Detecção de doença recorrente

Conforme pode ser evidenciado acima, as revisões empreendidas pelas agências de ATS tiveram como foco principal a acurácia das imagens PET e a influência da tecnologia no manuseio diagnóstico ou terapêutico das pacientes com suspeita ou confirmação do câncer de mama. Os principais usos investigados da tecnologia concentraram-se na avaliação de seu papel no diagnóstico inicial do câncer, no

estadiamento de linfonodos axilares, na detecção de recidiva locoregional ou metástases / recidivas à distância, e na avaliação de resposta ao tratamento.

A revisão da Veterans' Affairs Technology Assessment Program (VATAP) de 1996 foi a primeira empreendida e se baseou em 5 artigos completos que preencheram a maior parte dos critérios utilizados para avaliação de testes diagnósticos. Exceção feita a um dos estudos que incluiu controles sem doença, todos os outros eram série de casos de câncer de mama com controles internos (isto é, pacientes com massas primárias ou nódulos axilares benignos). Todos estudos compararam PET com um teste de referência (histopatologia). Para definição de doença primária, a sensibilidade da PET variou de 68% a 96% e a especificidade de 85% a 100%. Para definição do envolvimento de linfonodo axilar, a sensibilidade da PET variou de 57% a 100% e a especificidade de 81% a 100%. O único artigo que avaliou o uso de PET para detecção de metástase a distância encontrou sensibilidade de 100% e especificidade de 89%. O Quadro abaixo apresenta os resultados de cada estudos para as 3 aplicações abordadas na revisão.

**Tabela 22— VATAP, 1996 — Acurácia diagnóstica da PET para diferentes aplicações no Câncer de Mama**

Indicação	Estudo	Nº	PET				Exame Clínico				Mamografia	
			Se	Esp	VPP	VPN	Se	Esp	VPP	VPN	Se	Esp
Caracterização de doença primária	Adler et al, 1993	27 lesões positivas 8 lesões negativas	96%	100%								
	Nieweg et al, 1993(b)	11 casos 8 controles	91%	100%								
	Avril et al, 1996 (b)	41 lesões positivas 31 lesões negativas	68-94%	84-100%	87-97%	70-93%						
	Scheidhauer et al, 1996	23 casos malignos 7 casos benignos	91%	86%			74%	71%			86%	NR
Detecção envolvimento ganglionar axilar	Adler et al, 1993	9 gânglios positivas 10 gânglios negativas	90%	100%								
	Avril et al, 1996 (a)	24 gânglios positivas 27 gânglios negativas	57-93%	81-100%	75-100%	66-100%	36-78%	66-96%	30-70%	51-85%		
	Scheidhauer et al, 1996	9 casos malignos 9 casos benignos	100%	89%								
Detecção de Metástases Distantes	Scheidhauer et al, 1996	8 lesões positivas 15 lesões negativas	100%	100%								

Obs.: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo; Acur = Acurácia

Fonte: VATAP, 1996, Tabela 3, pág.22.

Segundo a VATAP (1996), os trabalhos disponíveis naquele momento não permitiam concluir pela incorporação do PET como rotina no diagnóstico de câncer de mama, tanto para diagnóstico inicial como no estadiamento da doença.

A própria VATAP (1998) apresentou uma atualização da revisão de aplicações da PET em câncer de mama baseada em 6 artigos completos que preencheram a maior parte dos critérios utilizados para avaliação de testes diagnósticos e que foram publicados depois da primeira avaliação de 1996. Quatro estudos sobre aspectos técnicos (eficácia técnica) foram também avaliados. O estudo único estudo identificado com a finalidade de avaliar o uso da PET para definição de doença primária, encontrou sensibilidade de 92% e especificidade de 86%. Já os 3 estudos de acurácia da PET para detecção de envolvimento de linfonodo axilar encontraram variação da sensibilidade de 85% a 100% e a especificidade de 66% a 91%. Para detecção de recorrência ou metástase à distância, a sensibilidade variou de 73% a 100% e a

especificidade de 61% a 96%. O Quadro abaixo apresenta os resultados de cada estudo de acurácia para as 3 aplicações abordadas.

**Tabela 23— VATAP, 1998 - Acurácia diagnóstica da PET para diferentes aplicações no Câncer de Mama**

Indicação	Estudo	Nº	PET					Cintimamog		TC / MRI				
			Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	Se	Esp	VPP	VPN	Acur
Caracterização de doença primária desconhecida	Palmedo, 1997	13 lesões malignas 7 lesões benignas (em 20 casos)	92%	86%				92%	86%					
Detecção envolvimento ganglionar axilar	Utech, 1996	44 casos positivos 80 casos negativos	100%	75%	69%	100%	84%							
	Crippa, 1998	27 gânglios positivos 45 gânglios negativos (em 60 casos)	85%	91%	85%	91%	89%							
	Adler, 1997	20 gânglios positivos 32 gânglios negativos (em 50 casos)	95%	66%	63%	95%	77%							
Detecção de recorrência ou metástases distantes	Bender, 1997	54 casos positivos 9 casos negativos	73-100%	93-96%	85-88%	92-100%	90-97%			46-91%	95-98%	88-91%	86-98%	87-97%
	Moon, 1998	29 casos positivos 28 casos negativos	93%	61-79%	82%	92%								

Obs.: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo; Acur = Acurácia; Cintimamog = Cintimamografia

Fonte: VATAP, 1998, Tabela 10, pág.25.

A avaliação concluiu que:

- ✓ O pequeno tamanho da amostra e o uso de pacientes muito selecionados e com uma alta prevalência de malignidade, bem como de lesões de tamanho menor que 1cm, tornavam o estudo para avaliação de doença primária desconhecida muito preliminar, impedindo quaisquer conclusões mais afirmativas.
- ✓ Os dados derivados das séries de caso não suportavam o uso rotineiro da PET como teste inicial na seleção de pacientes para dissecação de linfonodos axilares. As características operacionais dos estudos sugeriam que a PET tinha uma

sensibilidade relativamente alta com um baixo valor preditivo positivo e uma correspondente baixa especificidade com alto valor preditivo negativo quando comparada a dissecação. PET tinha também um maior número de falso positivos. Viéses metodológicos e relatos incompletos respondiam pelos baixos escores de qualidade.

- ✓ Variações nas características das populações sob estudo, nas técnicas de exame e nas unidades de análise podiam afetar a generalização dos resultados, particularmente as populações testadas com mamografia, que tipicamente tinham menor prevalência de malignidade. Valores preditivos e outras estimativas de acurácia diagnóstica deviam ser interpretados com cautela.
- ✓ Da mesma maneira, as evidências de uso da PET em detectar doença recorrente e metástases e definir doença mamária desconhecida estavam em seus estágios iniciais. A PET era tipicamente parte de uma seqüência de testagens, mas seu valor marginal neste processo permanecia por ser determinado, necessitando de estudos posteriores que avaliassem o impacto clínico da PET no manuseio dos tumores recorrentes de mama.
- ✓ Utech (1996), Crippa (1998) e Oshida (1998) apresentavam algumas evidências da factibilidade de usar captação quantitativa de FDG, seja pelo tumor primário como pelos gânglios axilares, como indicador prognóstico, mas a faixa de estágios da doença e as correspondentes opções de tratamento poderia ter confundido os resultados.

Em suma, os resultados deste *update* de 1998 confirmavam as conclusões e recomendações da primeira avaliação da VATAP de 1996. Não havia ainda evidências que comprovassem a superioridade do PET para diagnóstico e/ou acompanhamento de tumores de mama.

Em 1999, a HTAC publicou uma revisão baseada em 8 artigos abordando 3 aspectos da aplicação da PET no câncer de mama: diferenciação entre massa mamária maligna e benigna; determinação do envolvimento de nódulos axilares; e identificação do grau histológico de malignidade. Para diferenciar massas malignas de benignas, a sensibilidade e especificidade do FDG PET variaram de 68% a 96% e de 86% a 100%, respectivamente. A especificidade não variou substancialmente, mas a sensibilidade dependeu do tamanho do tumor (68% para todos os tumores vs. 78% para tumores > 1 cm de diâmetro) e do tipo de análise aplicada para a interpretação da imagem (68% a 80% para análise visual padrão; 91% para análise automatizada; 75% para análise do valor de captação padrão [*standard uptake value* – SUV] não corrigida para o efeito

do volume; 92% para análise SUV usando correção parcial para o efeito do volume; 96% para análise da razão de captação diferencial [*differential uptake ratio* – DUR]).

Para determinação da presença de envolvimento de linfonodos axilares, 18F-FDG PET apresentou sensibilidade variando de 79% a 100%, especificidade de 66% a 100%, valor preditivo positivo de 63%, valor preditivo negativo de 95% a 100%, e acurácia de 77% a 94%. Lesões malignas agressivas mostraram, em geral, maior captação de FDG do que lesões menos agressivas. Um estudo mostrou uma correlação significativa entre DURs e o grau histológico de malignidade, com DUR média de 2,5 para carcinoma ductal *in situ*, 6,2 para lesões malignas nucleares grau 1, 10,8 para lesões malignas nucleares grau 2, e 16,2 para lesões malignas nucleares grau 3. Embora 18F-FDG PET tenha podido identificar envolvimento nodal axilar, frequentemente não pode determinar o número de linfonodos envolvidos devido a sua aparência de grandes agregados irregulares de atividade para FDG. Quando comparado com PET, a dissecação de nodos axilares revelou-se significativamente mais nodos patológicos (28 vs. 95, respectivamente, em 19 indivíduos).

O relatório concluía que:

- ✓ Os achados sugeriam que 18F-FDG PET podia ser útil na determinação da estratégia mais apropriada para lidar com o câncer de mama, na medida em que parecia ser bem acurado para identificar a presença ou ausência de envolvimento axilar. Ainda que alguns *experts* afirmassem que 18F-FDG PET não podia substituir a análise histopatológica devido a suas limitações para detectar pequenas lesões, outros argumentavam que a alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo da 18F-FDG PET tornava seu uso apropriado como teste de rastreamento para o envolvimento axilar e poderia eliminar a necessidade de dissecação axilar em pacientes sem captação axilar de FDG.
- ✓ Os achados de 4 estudos sugeriam que a PET era efetiva no monitoramento dos efeitos da terapia para o câncer de mama mas também é capaz de mostrar respostas mais precocemente do que métodos convencionais.
- ✓ Entretanto, nenhum estudo mostrou que o tratamento é alterado ou o desfecho clínico melhorado com o uso da PET.

Ainda em 1999, a NHSRD-HTA publicou uma revisão do uso de PET em câncer de mama que tomou como ponto de partida a revisão da VATAP de 1996 e incluiu 8 novos artigos publicados até abril de 1998. Segundo esta revisão, a acurácia da PET já estava bem documentada, com avaliações satisfatórias para diagnóstico de lesão primária, estadiamento pré-operatório, detecção de lesões de tecido mole na mama

contralateral, axila, osso e outras localizações, com alta sensibilidade, muitas vezes detectando lesões não suspeitas. A redução precoce da captação da FDG após quimioterapia e/ou terapia hormonal foi associada com resposta favorável. Por outro lado, a redução da acumulação de FDG não tinha sido vista em pacientes que não respondem a tratamento. PET poderia potencialmente se estabelecer com uma técnica confirmatória definitiva para o diagnóstico de lesão primária e estadiamento de linfonodos axilares, podendo ser mais custo-efetiva do que técnicas de imagem padrão e dissecação cirúrgica axilar. Entretanto, foi ressaltado que, apesar dos resultados de estudos clínicos e de acurácia sugerirem um potencial para esta tecnologia, a maior parte dos estudos apresentava problemas metodológicos e deveriam tecer considerações concretas, também, sobre a utilização do método na prática clínica rotineira. Além disso, a reunião de especialistas que avaliou os resultados obtidos chamou a atenção para a necessidade de se avaliar não apenas a performance diagnóstica da tecnologia, mas sua custo-efetividade em relação a TC e a SPECT, que até aquele momento não haviam sido devidamente analisadas.

Em 2000, a Agência espanhola AETSA publicou uma revisão focalizando o uso do PET para identificação da origem do tumor primário, detecção de metástases ganglionares axilares, detecção de recorrência e metástases no câncer de mama. Neste informe é apresentada uma síntese dos estudos sobre eficácia e efetividade da PET, a partir de revisões sistemáticas e informes de avaliação realizadas por agências de ATS.

No que tange ao diagnóstico de enfermidade primária desconhecida, o trabalho de Palmedo (1997) comparou de forma prospectiva a PET com a mamografia em 20 pacientes com 22 lesões primárias suspeitas detectadas pelo exame clínico ou mamografia. Embora alguns dados do estudo sugerissem que a PET podia ser superior a mamografia para detectar nódulos axilares, nenhum dos métodos pôde determinar a extensão da enfermidade. Porém, a variação nas características da população estudada, nas técnicas e unidades de análise, podia afetar a generalização dos resultados, sobretudo na população de mulheres onde a prevalência de malignidade é baixa.

Em relação à detecção de metástases ganglionares axilares, as evidências disponíveis, de séries de casos de pacientes com elevada prevalência de malignidade, não apoiavam o uso rotineiro da PET como teste inicial para a seleção de pacientes para dissecação axilar. Alguns estudos foram mais amplos, porém vieses e informação insuficiente os situavam em níveis baixos de qualidade metodológica.

Quanto à detecção de recorrência e metástases, os estudos analisados com melhor nível de evidência foram séries retrospectivas de pacientes com suspeita de recorrências ou metástases após realização de bateria de testes diagnósticos convencionais. Acrescentou-se a PET aos testes, mas não se podia afirmar que o valor marginal do PET neste contexto foi estabelecido.

O documento concluiu que as evidências sobre o uso da PET para detectar recorrências e metástases, assim como para definição de câncer de mama desconhecido, estava em um estágio inicial. PET podia fazer parte de uma bateria de exames, mas seu valor marginal ainda não estava estabelecido. Corria-se o risco de introduzir uma prova de elevada sensibilidade sem conhecer que benefícios de fato podia trazer e para qual tipo de pacientes. Salientavam que havia necessidade de realizar estudos que analisassem o impacto clínico da PET no manejo de pacientes com câncer recorrente.

A agência Canadense AETMIS publicou, em 2001, uma revisão considerando as seguintes aplicações da PET em câncer de mama: detecção de tumor primário; investigação primária e novos tumores recorrentes; monitoramento da resposta terapêutica, não tendo sido identificados novos estudos além daqueles já descritos em avaliações de outras agências (p.ex, VATAP, HTAC, AETSA, INAHTA). A revisão concluiu que, apesar de não estar totalmente esclarecido a utilidade clínica da PET no câncer de mama, existia um potencial para sua utilização em:

1. Investigação de tumores primários e recorrentes;
2. Detecção de metástases de nódulos linfáticos mamários internos e auxiliares;
3. Detecção de tumores primários em condições de avaliações equivocadas;
4. Acompanhamento de resposta terapêutica.

A revisão da Blue Cross & Blue Shield Association (2001) focalizou no uso da PET em câncer de mama para as seguintes aplicações: diagnóstico inicial; estadiamento de linfonodos axilares; detecção de recidiva locoregional ou metástases / recidiva distantes; avaliação da resposta ao tratamento. Cada uma das potenciais aplicações foi avaliada separadamente, com as seguintes questões norteadoras e respectivos resultados:

*(a) As evidências permitem conclusões sobre o desempenho do PET para diagnóstico diferencial de lesões de mama entre os pacientes com mamograma anormal ou massas palpáveis?"*

Os 13 estudos analisados incluíam pacientes com massas palpáveis ou mamogramas suspeitos, com prevalência de malignidade muito alta (53% a 95%) e um tamanho médio de tumor muito grande no diagnóstico inicial (2-4 cm), representando um espectro bem particular da população a ser biopsiada. Nenhum estudo publicado avaliou o desempenho diagnóstico do PET em populações com espectro de prevalência na biópsia entre 20% e 50%, que consiste um grupo de pacientes com mamogramas indeterminados e pequenas lesões não palpáveis. Através de meta-análise, estimou-se sensibilidade de 88% (CI 95%: 83%, 92%) e especificidade de 79% (CI 95%: 71%, 85%). Sem evidências neste tipo de população, nenhuma conclusão pode ser obtida e poderia ser imprudente generalizar os resultados. O desempenho do PET ainda não podia ser avaliado para permitir estimativa de risco de um resultado falso negativo em pacientes com uma prevalência de malignidade de 20% para 50%.

*(b) As evidências permitem conclusões sobre a performance diagnóstica da PET para estadiamento de metástases de linfonodos axilares?*

As evidências disponíveis foram escassas para se concluir sobre a *performance* diagnóstica da PET no estadiamento de metástases para linfonodos axilares em pacientes sem adenopatia palpável. Apenas 4 estudos (n=203) apresentaram resultados para pacientes sem linfadenopatia axilar palpável. Estimativas de meta-análise para sensibilidade e especificidade foram 80% (IC95%: 46%, 95%) e 89% (IC95%: 83%, 94%), respectivamente. A *performance* diagnóstica estimada sugeria que a taxa de falsos-negativos na detecção de metástases axilares pela PET era muito alta, sustentando uma razão risco/benefício favorável no sentido de evitar a dissecação de linfonodos axilares.

*(c) As evidências permitem conclusões sobre a performance diagnóstica da PET para detecção de recidiva locoregional ou metástase/recidiva à distância?*

As evidências foram insuficientes para permitir conclusões sobre detecção de recidiva locoregional e recidiva/metástases à distância.

*(d) As evidências permitem conclusões sobre a performance diagnóstica da PET para avaliar e prever resposta ao tratamento?*

As evidências foram limitadas quantitativamente e qualitativamente, e a consistência dos dados era insuficiente para permitir conclusões sobre o desempenho do PET na avaliação da resposta do tratamento.

Em 2001, a agência ICES produziu uma primeira revisão sobre o uso da PET em câncer de mama, focalizando 4 potenciais aplicações: (1) detecção de linfonodos axilares metastáticos; (2) detecção de metástases ósseas; (3) avaliação inicial de resposta a quimioterapia; e (4) impactos potenciais nos processos de cuidado do câncer de mama. Cinco artigos preencheram os critérios de qualidade estipulados. Dois estudos abordaram a detecção de linfonodos axilares metastáticos, um deles (n=38) encontrou sensibilidade de 50% e especificidade de 100%; o outro estudo (n=50) encontrou sensibilidade e especificidade de 88% e 97%, respectivamente. O estudo sobre metástase óssea (n=34) comparou PET com cintigrafia óssea. A área sob a curva ROC para PET foi de 1,00 e para cintigrafia de 0,82 ( $p < 0.05$ ). O uso da PET modificou a conduta de 4 pacientes, comparado com o que teria sido recomendado se somente a cintigrafia óssea estivesse disponível. Em relação à avaliação da resposta terapêutica, o único estudo avaliado (n=30) identificou que a regressão na captação da PET no tumor primário ou linfonodos esteve relacionada a evidência histológica de resposta à terapia. Em relação ao impacto potencial da PET, conclui-se que as aplicações clínicas disponíveis provêm informação adicional que pode ser utilizada na seleção terapêutica, mas não está claro se PET pode substituir os procedimentos utilizados atualmente. Com base nas evidências revisadas, a avaliação da Agência concluiu que existia um papel para PET na avaliação axilar quando a biópsia do linfonodo sentinela não fazia parte da avaliação.

A ICES produziu ainda mais 3 atualizações sobre o tema em Maio/2003 (ICES, 2003a), Setembro/2003 (ICES, 2003b) e em Janeiro de 2004 (ICES, 2004). Estas avaliações incluíram as mesmas abordagens da avaliação anterior (ICES, 2001), acrescentando uma avaliação sobre o uso potencial da PET para estadiamento pré-operatório. No total, foram 8 estudos avaliados. Em relação ao estadiamento pré-operatório, um estudo com 42 pacientes comparou a performance da PET com a mamografia, tendo como padrão-ouro a histologia. Para diagnóstico de tumor primário, a sensibilidade da PET foi de 93% e da mamografia de 100%. Para diagnóstico de tumor na mama contralateral, as 2 técnicas foram 100% sensíveis, mas a especificidade foi de 100% para mamografia e de 97,5% para PET. Cinco estudos avaliaram a detecção de linfonodos axilares metastáticos. A sensibilidade da PET variou de 50% a 94%, a especificidade de 86% a 100%, o valor preditivo positivo de 82% a 100% e o valor preditivo negativo de 69% a 95%. Em um estudo mais recente, PET teve 25% de sensibilidade e 97% de especificidade entre 70 pacientes com câncer de mama primário operável. Em relação à detecção de metástases ósseas e a

avaliação inicial de resposta à quimioterapia, os estudos avaliados foram os mesmos utilizados na revisão anterior (ICES, 2001). As principais conclusões foram que:

- ✓ As aplicações clínicas disponíveis provinham informação adicional que podia ser utilizada na seleção terapêutica, mas não estava claro se PET podia substituir os procedimentos já utilizados;
- ✓ Para cirurgiões que realizavam dissecação axilar de rotina, PET podia reduzir a taxa de dissecação axilar em pacientes com imagem negativas axilares na PET. Não existiam comparações de imagem PET da axila com biópsia de linfonodos axilares;
- ✓ Ainda que PET parecesse superar a cintigrafia para o diagnóstico de metástases ósseas, o único estudo realizado era muito pequeno (n=34) para que se pudesse chegar a uma conclusão definitiva;
- ✓ Não estava claro se a informação da PET sobre um prognóstico ruim ou uma pobre resposta à quimioterapia iria de fato mudar a terapêutica de forma a melhorar os resultados.

As atualizações da ICES para Setembro/2003 (ICES, 2003b) e Janeiro de 2004 (ICES, 2004) não introduziram nenhum novo elemento à avaliação anterior.

A última revisão foi realizada pela ECRI (2003) baseada em 28 artigos e focalizando o diagnóstico e estadiamento do câncer de mama. Os resultados para diagnóstico de câncer de mama (massas benignas vs. malignas) apontaram sensibilidade de 89.7% (CI 95%: 86.4% - 92.3%); especificidade de 81.0% (CI 95%: 75.7% - 85.3%); valor preditivo positivo de 93.4% (prevalência de 75%) e valor preditivo negativo de 72.2% (prevalência de 75%). Já para estadiamento de nódulo mamário os resultados foram, sensibilidade de 78.2% (CI 95%: 74.2% - 81.7%); especificidade de 92.9% (CI 95%: 91.3% - 94.2%); valor preditivo positivo de 88.8% (prevalência de 42%) e valor preditivo negativo de 85.6% (prevalência de 42%).

As conclusões indicaram que PET era capaz de discriminar entre massas malignas e massas benignas e conseguia detectar metástases em linfonodos axilares. Contudo, não existiam dados comparativos suficientes para determinar se PET era superior a outros testes diagnósticos, nem dados de resultados clínicos, para determinar se o uso de PET melhoraria o prognóstico de pacientes.

## **Conclusão**

Tendo em vista estas avaliações, percebe-se que as principais potenciais aplicações da PET na neoplasia tratada nesta seção seriam:

- ✓ Detecção de tumor primário / diagnóstico inicial;
- ✓ Detecção / estadiamento de linfonodos axilares;
- ✓ Detecção de metástases / recorrência locorregionais ou à distância, em particular, metástases ósseas;
- ✓ Avaliação da resposta ao tratamento

Em geral, as principais conclusões aferidas a partir das análises das ATS sobre PET no Câncer de mama são de que:

- ✓ PET é capaz de discriminar entre massas malignas e massas benignas e consegue detectar metástases em linfonodos axilares, mas não existem dados comparativos suficientes para determinar se PET é superior a outros testes diagnósticos.
- ✓ As aplicações clínicas disponíveis provêm informação adicional que pode ser utilizada na seleção terapêutica, mas não está claro se PET pode substituir os procedimentos utilizados atualmente;
- ✓ Para cirurgiões que realizam dissecação axilar de rotina, PET pode reduzir a taxa de dissecação axilar em pacientes com imagem negativas axilares na PET, mas não existem comparações de imagem PET da axila com biópsia de linfonodos axilares;
- ✓ É possível que a PET seja mais acurada do que a cintigrafia para o diagnóstico de metástases ósseas, mas as evidências são baseadas apenas em um único pequeno estudo para que se possa chegar a uma conclusão definitiva;
- ✓ Como não existem em dados suficientes de resultados clínicos para determinar se o uso de PET melhoraria o prognóstico de pacientes, não se pode afirmar que a informação da PET sobre um prognóstico ruim ou pobre resposta à quimioterapia iria de fato mudar a terapêutica de forma a melhorar os resultados.

## **Cólon e Reto**

### **Aspectos Gerais**

O tumor cólon-retal é um tipo específico de câncer que abrange os tumores com localização no cólon e no reto. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, sendo uma doença tratável e freqüentemente curável quando restrita apenas ao intestino.

Mundialmente, o câncer de cólon-retal é a quarta neoplasia mais incidente em ambos os sexos. A sua mortalidade é considerada baixa, refletindo um prognóstico relativamente bom. A sobrevida global em cinco anos é de 40-50% e não são observadas diferenças muito grandes entre países desenvolvidos ou em desenvolvimento.

O câncer cólon-retal é a terceira causa mais comum de morte por câncer, no Brasil. A incidência é maior na faixa etária entre 50 e 70 anos, mas as possibilidades de desenvolvimento já aumentam a partir dos 40 anos.

No Brasil, tem-se observado um aumento consistente nas taxas de mortalidade ao longo das últimas décadas. Em relação ao número de casos novos, o câncer de cólon e reto se encontra em quinto lugar entre os homens, e quarto entre as mulheres. Entre 1979 e 2000, as taxas de câncer de cólon e reto apresentaram uma variação percentual relativa a maior de 76,7% entre os homens, passando de 2,44 / 100.000 para 4,32 / 100.000, e um acréscimo de 69% entre as mulheres, passando de 2,80 / 100.000 para 4,75 / 100.000.

Segundo as Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, publicadas pelo INCa, o número de casos novos previstos para o ano 2003 era de 9.530 entre homens e 10.535 entre mulheres. Os óbitos esperados para o mesmo ano, entre homens e mulheres eram respectivamente, 3.700 e 4.270. A incidência de casos novos entre mulheres, de 11,73 para 100.000 habitantes, e entre os homens de 10,96 para 100.000 habitantes. Para o país como um todo, o número de óbitos esperados para o ano 2003, entre homens e mulheres era respectivamente, 3.700 e 4.270, correspondendo a taxas brutas de mortalidade de 4,24 / 100.000 (homens) e 4,73 / 100.000 (mulheres).

Os dados acima mencionados constam da tabela abaixo.

**Tabela 24— INCA, 2003 — Estimativas de incidência e morte por câncer cólon-retal de acordo com o sexo e a região no Brasil**

Localização Primária Cólon e Reto	Estimativa dos Casos Novos				Estimativa dos Óbitos			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta
<b>Homens</b>								
<b>REGIÃO</b>								
Centro-Oeste	660	10,79	190	16,80	190	3,07	50	4,79
Nordeste	530	2,27	260	5,28	290	1,22	140	2,84
Norte	90	1,21	70	2,95	70	0,83	50	2,02
Sul	1.350	10,50	270	16,92	860	6,69	170	10,78
Sudeste	6.900	18,71	2.780	29,96	2.290	6,22	930	9,95
<b>TOTAL consolidado</b>	<b>9.530</b>	<b>10,96</b>	<b>3.570</b>	<b>18,76</b>	<b>3.700</b>	<b>4,24</b>	<b>1.340</b>	<b>7,02</b>
<b>Mulheres</b>								
<b>REGIÃO</b>								
Centro-Oeste	610	9,84	200	15,57	190	3,13	60	4,96
Nordeste	920	3,63	480	8,77	420	1,66	220	4,01
Norte	175	2,41	130	5,68	110	1,36	80	3,21
Sul	1.470	11,15	320	18,16	940	7,10	210	11,57
Sudeste	7.370	19,17	3.180	30,84	2.610	6,77	1.120	10,90
<b>TOTAL consolidado</b>	<b>10.545</b>	<b>11,73</b>	<b>4.310</b>	<b>20,45</b>	<b>4.270</b>	<b>4,73</b>	<b>1.690</b>	<b>7,99</b>

Fonte: INCA, 2003.

Devido à alta incidência desta doença, a identificação de grupos de alto risco e a realização de testes de *screening* devem ser partes dos cuidados que visem o diagnóstico precoce. Testes de rastreamento são recomendados, para todas as pessoas de 50 anos ou mais, não incluídas em critérios de risco alto ou moderado.

O prognóstico está claramente relacionado ao grau de infiltração do tumor na parede intestinal e à presença ou ausência de envolvimento ganglionar. Estas duas características são a base para todo o sistema de estadiamento desenvolvido para esta doença. O estadiamento pré-operatório inclui o exame digital do reto, a tomografia computadorizada ou imagem de ressonância magnética de abdômen e pelve, a avaliação endoscópica com biópsia e a ultra-sonografia endo-retal. Este último é um método bastante acurado para avaliar o estágio tumoral e os linfonodos peri-retais (acurácias de 95% e 74% respectivamente). O estadiamento mais apurado vai influenciar a terapia, identificando os pacientes candidatos à ressecção tumoral local ou cirurgia radical. Permite também definir aqueles que vão se beneficiar da radio ou quimioterapia para maximizar a margem livre da ressecção.

O tipo histológico mais prevalente é o adenocarcinoma. Metástases para fígado, cavidade abdominal e áreas extra-abdominais, já presentes ao diagnóstico, são

comuns da mesma forma que a doença recorrente após a ressecção cirúrgica do tumor primário. O prognóstico e o manuseio terapêutico dependem da profundidade da penetração tumoral na parede intestinal e da presença de envolvimento de linfonodos regionais bem como de metástases à distância, o que enfatiza a importância do estadiamento em todo tumor recém-diagnosticado.

A cirurgia é a terapia primária para o câncer colo-retal e, no caso das neoplasias não metastizadas, é frequentemente curativa, como também o é no caso de pacientes com doença recorrente confinada. A morbidade e os custos associados à cirurgia de pacientes com tumores não ressecáveis podem ser evitadas por métodos mais efetivos estadiamento tumoral.

A recidiva loco-regional é o principal problema após tratamento cirúrgico do câncer retal, sendo comumente seu evento final e determinando o óbito. Ao contrário, no câncer colônico, a principal causa de falha após cirurgia é a doença metastática sistêmica.

O seguimento destes pacientes após o tratamento inclui avaliações periódicas, que permitem identificar precocemente a doença recorrente com o conseqüente estabelecimento de tratamentos mais adequados. O impacto de tais monitoramentos na mortalidade da doença, no entanto, é limitado pela relativamente pequena proporção de pacientes, onde as metástases possivelmente curáveis são identificadas a tempo.

### **A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer Colón-Retal**

O uso da PET no câncer cólon-retal foi analisado por nove (nove) agências de investigação tecnológica internacionais, perfazendo um total de 13 (treze) estudos, a saber:

- ✓ VATAP – EUA, em 1996 e 1998
- ✓ NHSRD – HTA, em 1999
- ✓ HTAC – EUA, em 1999
- ✓ AETSA – Espanha, em 2000
- ✓ AHRQ / MEDICARE – EUA, em 2000
- ✓ MSAC – Austrália, em 2000
- ✓ CEDIT – França, em 2001
- ✓ AETMIS – Canadá, em 2001

✓ ICES – Canadá, em 2001, em maio e setembro de 2003 e em janeiro de 2004.

As principais características destas revisões estão sumarizadas na tabela abaixo.

**Tabela 25— Sumário das revisões de ATS sobre o uso da PET no Câncer Cólon-Retal**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Número	Foco	Indicações da PET
VATAP 1996	1993- Set 1996	Medline HSTAT Current Contents PDQ (Physician's Data Query)	Revisão sistemática	17	Capacidade de diagnóstico Mudança no manuseio diagnóstico Efeitos nos resultados em saúde Efeitos nos custos	Determinação do tumor primário Mudança de conduta terapêutica
VATAP 1998	Set 1996- Dez 1998	Medline HealthSTAR EMBASE Current Contents BIOSIS Revisões de agências de ATS	Revisão sistemática	5	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico Factibilidade técnica	Estagiamento Identificação de doença recorrente
HTAC 1999	1993 - 1996	Revisões de agências de ATS	Revisão sistemática	5	Capacidade diagnóstica	Estagiamento Identificação de doença recorrente Monitoramento da resposta terapêutica
NHSRD- HTA 1999	Out 1996 - Abril 1998	Medline Cochrane Library	Atualização da literatura a partir da revisão da VATAP, 1996. Reunião de especialistas (método Delphi)	5	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde Custo-efetividade	Estagiamento Identificação de doença recorrente
AETSA 2000	1995- 1999	INAHTA Cochrane NHS CRD Economic Evaluation Database Veterans (VATAP)	Revisão sistemática	não especificada	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico Efeito nos resultados em saúde	Estagiamento cirúrgico Monitoramento operatório pré- pós-
AHRQ 2000	1990- 2000	Medline Biosis Previews Databases	Revisão sistemática Painel de especialistas	8	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde	Estagiamento Detecção de recorrência e doença residual

MSAC 2000	1996-jan 2000	Medline Cochrane CDSR DARE Revisões de agências de ATS base de dados Economic Evaluation and Health Technology Assessment	Revisões de agências de ATS Revisão sistemática	15 abstracts (Nenhum estudo completo)	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde	Estagiamento Detecção de recorrências e metástases
AETMIS 2001	1999-fev 2001	HealthStar CancerLit	Revisões de agências de ATS Atualização das ATS das agências MCAC 2000 e HCFA2000 Revisão de literatura	não especificada	Capacidade diagnóstica Efeito no manuseio terapêutico	Diagnóstico da lesão primária Tumor recorrente / residual Monitoramento da resposta terapêutica
CEDIT 2001	1994- 2001	Medline Premedline Embase Cochrane	Revisão de literatura	2	Factibilidade técnica Capacidade diagnóstica	Tumor recorrente / residual Monitoramento de resposta metastática
ICES 2001	1985 - dez 2000	Revisões de agências de ATS Medline HealthStar Cancerlit Cochrane	Revisões de agências de ATS Revisão sistemática Painel de Especialistas	4	Capacidade diagnóstica	Tumor recorrente / residual Impacto no cuidado
ICES (a) Maio 2003	1995 - 2002	Medline HealthStar CancerLit Cochrane	Revisão sistemática	5 (1 novo)	Capacidade diagnóstica	Tumor recorrente / residual Impacto no cuidado
ICES (a) Setembro 2003	1995 - 2002	Medline HealthStar CancerLit Cochrane	Revisão sistemática	5 (0 novos)	Capacidade diagnóstica	Tumor recorrente / residual Impacto no cuidado
ICES (a) Janeiro 2004	1995 - 2002	Medline HealthStar CancerLit Cochrane	Revisão sistemática	5 (0 novos)	Capacidade diagnóstica	Tumor recorrente / residual Impacto no cuidado

Neste relatório foram agrupadas as principais questões abordadas por cada revisão e seus principais resultados segundo agência e ano de investigação. Há de se observar que algumas agências que fizeram estudos de atualização vão mudando suas respostas conforme os novos estudos vão sendo realizados.

O foco das avaliações para o uso do PET foi voltado inicialmente para a detecção do tumor primário. Posteriormente, direcionou-se para o estagiamento pré-tratamento, investigação da doença recorrente e identificação de metástases à distância.

As principais indicações da PET para esta categoria de neoplasias presentes nas avaliações foram:

- ✓ Uso potencial do PET no tumor cólon-retal.
- ✓ Estagiamento do câncer cólon-retal, particularmente na identificação de metástases à distância.
- ✓ Identificação de doença recorrente.
- ✓ Monitoramento da resposta terapêutica.
- ✓ Impacto do PET nos cuidados ao paciente com câncer cólon-retal.

Em 2001, a agência francesa CEDIT abordou o uso da PET para diagnóstico e estagiamento da recidiva tumoral assim como sua aplicação na avaliação de metástases, com foco nos casos de câncer de pulmão e cólon-retal. As conclusões daquele estudo, entretanto, foram muito genéricas e, de acordo com aquela agência, existem muitos artigos que avaliam a acurácia da PET e poucos estudos que demonstram seus efeitos e impactos no manuseio ou evolução clínica dos pacientes. Faltam informações no documento do CEDIT que permitam realizar uma comparação ou uma síntese dos resultados dos estudos específicos para a localização aqui tratada. Assim, ele não foi incluído nas observações e comentários abaixo detalhados.

Os principais resultados e conclusões das agências que estudaram o uso da PET no câncer cólon-retal estão sumariamente descritos a seguir, conforme cada indicação de uso da tecnologia de imagem sob avaliação.

### ***Detecção de tumor primário***

Nos EUA, a agência VATAP fez um estudo, em 1996, para avaliar o uso potencial do PET no câncer cólon-retal. A busca realizada não encontrou nenhum estudo nessa linha, que preenchesse os critérios de medicina baseada em evidências para esta indicação nos tumores de cólon e reto.

Em 1999, o estudo da agência inglesa NHSRD – HTA concluiu que não havia na literatura, evidências importantes que sugerissem ser a PET custo-efetiva no diagnóstico, prognóstico ou manuseio dos pacientes com câncer, incluindo aqueles com carcinoma cólon-retal. Os poucos estudos existentes eram retrospectivos. Não existiam até aquele momento, estudos prospectivos de importância que analisassem o custo-efetividade ou que acrescentassem evidências que pudessem recomendar seu uso mais rotineiro.

***Identificação de doença recorrente e estadiamento do câncer cólon-retal, particularmente na identificação de metástases***

O estadiamento da neoplasia e a identificação de doença recorrente concentram o maior número de indicações revistas.

A VATAP em 1998 fez uma nova revisão sobre o tumor cólon-retal. Na avaliação, foi identificado apenas um pequeno estudo de factibilidade técnica, não controlado e não cego, voltado para o estadiamento inicial do câncer cólon-retal primário (Abdel-Nabi, 1998).

Para pacientes com câncer cólon-retal recorrente, foram identificados quatro séries de casos relativamente pequenos (um estudo de factibilidade técnica – Ruhlmann, 1997 — e três de acurácia diagnóstica — Ogunbiyi, 1997; Flanagan, 1998, Delbeke, 1997). O estudo de Delbeke apresentava a única comparação prospectiva da PET ao TC e a portografia arterial por TC, com vistas a detectar metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Em todos os estudos, a PET foi realizada como um complemento a uma investigação clínica e radiológica, mas nem sempre este plano de investigação estava adequadamente descrito. As evidências presentes na literatura sugeriam que, quando a PET era adicionada a um plano de investigação, existia uma melhor sensibilidade para distinguir recorrência de alterações pós-cirúrgicas e para documentar a presença e extensão de metástases em fígado e/ou outros órgãos à distância. No caso desta revisão, os problemas metodológicos dos trabalhos identificados limitaram a validade destas estimativas. Os valores preditivos podiam estar sujeitos a consideráveis vieses de referencia devido à alta suspeição de malignidade das populações envolvidas nos mesmos. A ausência de documentação da gravidade da doença e da condição hepática subjacente, da completude da investigação diagnostica prévia e do grau de cegueira entre os avaliadores, comprometeram a validação dos resultados encontrados.

Por fim, embora cada estudo referisse evidências sobre mudanças no manuseio clínico e terapêutico dos pacientes eventualmente atribuíveis ao PET, os métodos de avaliação destas não foi relatado. Os resultados sugeriram que adicionar a PET à conduta diagnóstica, permitindo identificar a presença de metástases hepáticas e à distância, poderia ajudar a otimizar o tratamento (como, por exemplo, melhorando a seleção de pacientes para cirurgia curativa), mas precisavam ser confirmados por estudos prospectivos maiores, desenhados para avaliar esse valor incremental da PET em relação a outras modalidades, de forma mais sistemática.

O maior número de revisões versou sobre a identificação da doença recorrente e o estadiamento.

Em 2000, a agência AETSA da Espanha concluiu que, no estadiamento pré-cirúrgico, os estudos sugerem que a utilização da PET produz um incremento na sensibilidade, porém as limitações metodológicas dos estudos comprometem a validade das estimativas. Do ponto de vista comparativo, na distinção entre fibrose e recorrência de doença pós-operatória, os níveis de sensibilidade e especificidade foram similares aos da MRI. Da mesma forma, no diagnóstico de metástases hepáticas operáveis, os níveis de sensibilidade e especificidade foram similares aos da MRI. Não ficou claro se a PET, neste contexto, era superior a qualquer investigação alternativa aplicada.

Com o mesmo enfoque, a agência AHRQ / MEDICARE dos EUA em 2000 buscou respostas para este item e os resultados apresentados sobre o uso da PET na detecção da doença recorrente mostraram que houve alta sensibilidade (96%), alta especificidade (98%) e estimativa do valor preditivo negativo de 92%, para uma probabilidade local de recorrência de 69%. Estes dados levaram-na a concluir que existiam suficientes evidências para recomendar o uso da PET na diferenciação da fibrose pós-operatória de recorrência local do carcinoma cólon-retal. Da mesma forma, quando se tratava de avaliar o uso do PET para recorrência de metástases hepáticas e extra-hepáticas – na presença de outros indicadores que não o CEA - havia evidências para expandir a avaliação de recorrência do câncer cólon-retal com PET. Por fim, os resultados da revisão feita pela AHRQ demonstraram ainda que existiam evidências para recomendar o uso da PET na determinação da presença de metástases hepáticas e extra-hepáticas no estadiamento primário do carcinoma cólon-retal, antes de selecionar a modalidade de tratamento.

Em 2001, a agência MSAC da Austrália também abordou o tema, enfocando a recorrência e a detecção de metástases no fígado. Os estudos indicaram uma razoável concordância entre os resultados da TC e da PET, embora esta última ofereça a vantagem de detectar um número de lesões menores que não foram observados pelo uso de TC.

No mesmo ano, a revisão da Agência canadense ICES demonstrou que o PET era útil na detecção do câncer cólon-retal recorrente. Contudo, nas revisões que se seguiram em maio e setembro de 2003 e janeiro de 2004, não ficou claro se o PET neste contexto é superior a qualquer investigação aplicada atualmente. A tabela abaixo –

retirada da última revisão desta agência<sup>19</sup> — apresenta a acurácia comparativa da PET nos estudos de avaliação da recorrência do cólon-retal.

**Tabela 26— ICES, 2004 — Acurácia comparativa da PET no Câncer Cólon-Retal**

Indicação	Autor	Pacientes	Comparação	Se/Se %	Esp/Esp %	VPP/VPP %	VPN/VPN %
Recorrência Local	Imdahl, 2000.	71	TC	92/88	87/89	76/81	96/93
Recorrência à distância (fígado)	Imdahl, 2000.	71	TC	100/87	98/91	96/83	100/93
Recorrência a distância (pulmão)	Imdahl, 2000.	71	TC	94/100	100/100	100/100	98/100
Deteção de metástases hepáticas	Lai, 1996	34	TC	93	57	89	67
Deteção de metástases hepáticas	Ruers, 2002.	51	Av. ConvI	-	-	-	-

Legenda = Se — Sensibilidade; Esp — Especificidade; VPP — Valor preditivo positivo; VPN — Valor preditivo negativo; TC — Tomografia computadorizada; Av. Conv. — Avaliação convencional

Fonte: ICES, 2004, p. 17.

### **Monitoramento de resposta terapêutica**

A grande dificuldade encontrada pelas agências de ATS para avaliação do valor do PET quanto a este foco, foi o desenho metodológico dos trabalhos selecionados e o pequeno número de pacientes envolvidos nos diversos estudos, que impediram conclusões mais definitivas.

A revisão da VATAP de 1996 concluiu que os estudos selecionados, em função dos desenhos metodológicos, deviam ser considerados como preliminares já que os métodos para identificar mudanças de conduta não eram especificados e os dados não eram sistematicamente apresentados nem analisados. Em decorrência, não havia evidências que comprovassem a superioridade do PET para o diagnóstico e/ou acompanhamento de tumores do cólon e reto, quando cotejado com os métodos alternativos já disponíveis.

De forma semelhante, o estudo da HTAC de 1999 demonstrou que, embora alguns estudos mostrassem utilidade da PET em particular no monitoramento da recorrência

<sup>19</sup> As revisões desta Agência se caracterizam por trabalhar com evidências cumulativas, de modo que a tabela congrega todos os estudos para esta indicação identificados desde a primeira revisão de 2001.

pós-tratamento, as amostras foram pequenas e os resultados não sustentados pela precariedade das análises.

Fazendo eco, também a AETSA em 2000 concluiu que, no acompanhamento da resposta terapêutica no pós-operatório, os autores não encontraram estudos que valorizassem este aspecto.

### ***Impacto do PET nos cuidados da saúde***

De acordo com o MSAC – Austrália em 2001, o impacto nos cuidados gerais da saúde, os efeitos em se evitar a cirurgia, aumentar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida dos pacientes não foram ainda devidamente avaliados.

Como resultado mais importante, o ICES em 2001 demonstra que houve apenas uma mínima redução das laparotomias nos pacientes com CEA elevado. Já na revisão de 2003 e 2004, a mesma agência concluiu que não se pode afirmar com segurança que a PET é superior, neste contexto, a qualquer investigação aplicada atualmente.

### **Conclusões**

Os estudos mais recentes, como o do ICES, não mostram grande superioridade da PET em relação à tomografia computadorizada no diagnóstico da doença recorrente cólon-retal. Entretanto, para este mesmo foco (doença cólon-retal recorrente), alguns estudos como o MSAC da Austrália em 2001) se mostraram mais animadores pela capacidade de detecção mais precoce de lesões menores, o que permitiria um tratamento também mais precoce e efetivo.

De acordo com a literatura atual, os estudos analisados não se mostram animadores para indicar o uso do PET no carcinoma cólon-retal. Faltam evidências concretas que demonstrem a superioridade da PET no manuseio da doença tumoral de cólon e reto. Nesse contexto, essa tecnologia não se mostrou efetivamente superior a qualquer outro método de investigação já utilizado na atualidade.

### **Linfomas**

#### **Aspectos Gerais**

Os linfomas são cânceres do sistema linfático. Os dois tipos principais de linfoma são o linfoma de Hodgkin (mais comumente conhecido como doença de Hodgkin) e o linfoma não-Hodgkin. O linfoma não-Hodgkin apresenta vários subtipos, dentre os quais o linfoma de Burkitt e a micose fungóide.

## **Doença de Hodgkin**

A Doença de Hodgkin ou Linfoma de Hodgkin é uma doença maligna relativamente incomum, cuja incidência varia grandemente com a idade e sexo. Esta doença pode ocorrer em qualquer faixa etária; no entanto, é mais comum na idade adulta jovem, dos 15 aos 40 anos, atingindo maior frequência entre 25 a 30 anos.

A Doença de Hodgkin surge quando um linfócito (mais frequentemente, um linfócito B) se transforma de uma célula normal em uma célula maligna, capaz de crescer descontroladamente e disseminar-se, principalmente por via linfática, com frequente comprometimento das cadeias de localização torácica.

Pessoas com sistema imune comprometido, como consequência de doenças genéticas hereditárias, infecção pelo HIV, uso de drogas imunossupressoras, têm risco maior de desenvolver Doença de Hodgkin. Membros de famílias nas quais uma ou mais pessoas tiveram diagnóstico da doença também têm risco aumentado de desenvolvê-la.

A Doença de Hodgkin pode surgir em qualquer parte do corpo, e os sintomas da doença dependem da sua localização. O sintoma mais comum é a linfadenopatia cervical (aproximadamente 70-80% dos casos), frequentemente acompanhada de astenia. Cerca de 25% dos pacientes tem sintomas sistêmicos — como febre acima de 38 ° C, perda de peso (> de 10% do peso corporal em 6 meses), sudorese noturna — cuja presença pode influenciar o prognóstico. Prurido generalizado ocorre em 5-10% dos casos.

O prognóstico depende de vários fatores, dos quais os mais importantes são: presença de sintomas sistêmicos; o estágio da doença; presença de grandes massas (em particular esplênica e mediastinal), e qualidade e adequação do tratamento administrado. Outros fatores que influenciam o prognóstico incluem a idade, o sexo, Velocidade de Hemossedimentação (VHS), o número de nódulos esplênicos, o grau/extensão do envolvimento abdominal e o número absoluto de sítios ganglionares envolvidos (Cosset, Henry-Amar & Meerwaldt, 1992; Kennedy, Loeb & Peterson, 1992).

Utilizam-se vários tipos de exames para diagnosticar Doença de Hodgkin. Estes procedimentos permitem determinar seu tipo específico, e esclarecer outras informações úteis para decidir sobre a forma mais adequada de tratamento. A biópsia é considerada obrigatória para o diagnóstico de Doença de Hodgkin. Também são necessários exames de imagem para determinar a localização das tumorações no corpo: Raios-X, TC, MRI e cintigrafia com gálio.

Além disso, são utilizados outros tipos de exames que ajudam a determinar características específicas das células tumorais nos tecidos biopsiados. Estes testes incluem: (1) estudos de citogenética para determinar alterações cromossômicas nas células; (2) imunohistoquímica, na qual anticorpos são usados para distinguir entre vários tipos de células cancerosas; (3) estudos de genética molecular, testes de DNA e RNA altamente sensíveis para determinar traços genéticos específicos das células cancerosas.

Ao diagnosticar a Doença de Hodgkin, ela é classificada e seu estágio é avaliado, para determinar se a doença se disseminou a partir do seu local de origem e em que intensidade. Esta informação é fundamental para estimar o prognóstico do paciente e selecionar o melhor tratamento.

Atualmente, para classificação da Doença de Hodgkin é mais utilizado o sistema desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde em conjunto com um painel de especialistas norte-americanos e europeus, denominado REAL (*Revised European American Lymphoma Classification*). Sob este sistema, estas doenças são divididas de acordo com um número de características que, junto a outras informações, permitem estimar o prognóstico do paciente.

Existem quatro estágios, correspondendo o estágio I à doença mais limitada, e o estágio IV, a mais avançada. Também é agregada uma subdivisão destes estágios aos pacientes com certos sintomas relacionados à doença, chamados sintomas B, tais como febre, sudorese noturna, perda de peso significativa<sup>20</sup>.

O tratamento clássico da Doença de Hodgkin, em geral, consiste de poliquimioterapia, com ou sem radioterapia. Dependendo do estágio da doença no momento do diagnóstico, pode-se estimar o prognóstico do paciente com o tratamento.

Para os pacientes que sofrem recaídas, são disponíveis alternativas, dependendo da forma do tratamento inicial empregado. As formas empregadas usualmente, e com indicações relativamente precisas, são o emprego de poliquimioterapia e do transplante de medula.

### **Linfomas não Hodgkin**

Linfomas não Hodgkin são um grupo heterogêneo de doenças — incluem mais de 20 tipos diferentes — e a apresentação clínica reflete esta heterogeneidade. Em comparação a doença de Hodgkin, esta classe de linfomas é muito mais comum e o

---

<sup>20</sup> Exemplo: se um paciente tem doença avançada (estádios III ou IV), e tem sintomas B, determina-se o estadiamento como IIIB ou IVB.

número de casos praticamente duplicou nos últimos 25 anos. Sua incidência tende a aumentar com a idade e são mais frequentes entre pessoas acima de 60 anos, por razões ainda não esclarecidas.

Os poucos conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de Linfomas Não-Hodgkin são:

- ✓ sistema imune comprometido, de modo que pessoas com deficiência de imunidade, em consequência de doenças genéticas hereditárias, uso de drogas imunossupressoras e infecção pelo HIV, têm maior risco de desenvolver linfomas. Pacientes portadores dos vírus Epstein-Barr, HTLV<sub>1</sub>, e da bactéria *Helicobacter pylori* (que causa úlceras gástricas), têm risco aumentado para alguns tipos de linfoma;
- ✓ exposição química, com este tipo de linfomas estando também ligados à exposição a certos agentes químicos, incluindo pesticidas, solventes e fertilizantes. Herbicidas e inseticidas têm sido relacionados ao surgimento de linfomas em estudos com agricultores e outros grupos de pessoas que se expõem a altos níveis desses agentes químicos. A contaminação da água por nitrato, substância encontrada em fertilizantes, é um exemplo de exposição que parece aumentar os riscos para doença;
- ✓ exposição a altas doses de radiação.

Linfoadenopatia indolor é o sinal mais comum mas os pacientes podem se apresentar com doença em sítios extra-ganglionares, como trato gastrointestinal, pele, ossos, etc. Sintomas inespecíficos como febre, astenia, perda de peso inexplicada e sudorese também são comuns.

Também no caso dos linfomas não-Hodgkin, são necessários vários tipos de exames para seu diagnóstico adequado, que permitem determinar o tipo exato de linfoma e esclarecer outras características, úteis para a decisão da forma mais eficaz de tratamento a ser empregado.

O principal exame diagnóstico é a biópsia, com retirada de material para anatomia patológica. Há vários tipos de biópsia, incluindo-se os seguintes: (a) biópsia excisional ou incisional, considerado o padrão de qualidade para o diagnóstico dos linfomas; (b) punção aspirativa por agulha fina; (c) biópsia e aspiração de medula óssea — necessário para definir se a doença estende-se também à medula óssea, informação importante que pode ter implicações no tratamento a ser empregado; (d) punção lombar, para determinar se o sistema nervoso central foi atingido.

Já os exames de imagem são usados para determinar a localização dos sítios acometidos pela doença: (a) radiografias de tórax - podem detectar tumores no tórax e pulmões; (b) TC; (c) MRI; (d) cintigrafia com gálio.

Além dos acima, são também importantes os estudos celulares, que ajudam a determinar características específicas das células nos tecidos biopsiados, incluindo anormalidades citogenéticas tais como rearranjos nos cromossomos, comuns nos linfomas, bem como estudos de receptores para antígenos específicos nas células linfomatosas, que servem tanto para definir a origem celular, como também para estimar o prognóstico do paciente. Estes testes incluem: (1) imunohistoquímica; (2) estudos de citogenética; (3) citometria de fluxo; (4) estudos de genética molecular (biologia molecular), para determinar alterações genéticas específicas nas células cancerosas. Novos testes e procedimentos diagnósticos estão surgindo a partir de trabalhos com a análise do genoma e expressão gênica. Parecem trazer informações importantes no futuro, mas na atualidade ainda são experimentais.

Classificar o tipo de linfoma pode ser uma tarefa bastante complicada, porque os linfomas não-Hodgkin são, de fato, um grupo complexo de quase 40 formas distintas de doença. Após o diagnóstico, a doença é classificada de acordo com o tipo de linfoma e o estágio em que se encontra, informação importante para selecionar adequadamente a forma de tratamento do paciente e para estimar seu prognóstico. Os linfomas não-Hodgkin são agrupados ainda de acordo com o tipo de célula linfóide, se linfócitos B ou T. Também são considerados tamanho, forma e padrão de apresentação na microscopia.

Como no caso da DH, os LNH geralmente se originam nos tecidos linfóides e podem se disseminar para outros órgãos. Entretanto, esta classe de linfomas é muito menos previsível que os linfomas-Hodgkin e tem uma grande propensão a se disseminar para sítios extra-ganglionares. O prognóstico depende do tipo histológico, estágio e tratamento. Os LNH podem ser divididos em dois grupos prognósticos: os linfomas indolentes e os linfomas agressivos. Linfomas indolentes têm um prognóstico relativamente bom, com uma sobrevida média longa (acima de 10 anos), mas geralmente não são curáveis em estágios avançados da doença. Pacientes frequentemente podem ser retratados com sucesso. A maioria dos tipos indolentes é nodular (ou folicular) na morfologia. Alguns pacientes podem converter para uma forma agressiva de LNH, que tem uma história natural bem mais curta, com uma sobrevida em 5 anos de cerca de 50-60%. Com uma combinação intensiva de regimes quimioterápicos, um significativo percentual destes pacientes pode ser curado. A maioria das recidivas ocorre dentro de 2 anos após início da terapêutica, com o risco

de recidiva sendo mais alto em pacientes com histologia divergente (formas mais comuns nos dois tipos, indolente e agressivo). Os linfomas indolentes correspondem aproximadamente a 40% dos diagnósticos, e os agressivos, aos 60% restantes.

O estadiamento consiste em determinar a extensão da doença no corpo do paciente, sendo estabelecidos 4 estádios, indo de I a IV. Enquanto no estágio I observa-se envolvimento de apenas um grupo de linfonodos, no estágio IV tem-se o envolvimento disseminado dos linfonodos. Além disso, cada estágio é subdividido em A e B, com o "A" significando assintomático, e o "B" sendo reservado a aqueles pacientes que apresentam de febre, sudorese ou perda de peso inexplicada.

A maioria dos linfomas é tratada com quimioterapia, radioterapia, ou ambos. A quimioterapia consiste na combinação de duas ou mais drogas, sob várias formas de administração, de acordo com o tipo de Linfoma Não-Hodgkin. A radioterapia é usada, em geral, para reduzir a carga tumoral em locais específicos, para aliviar sintomas relacionados ao tumor, ou também para consolidar o tratamento quimioterápico, diminuindo as chances de recaída em certos sítios no organismo mais propensos à recaída.

Para linfomas com maior risco de invasão do sistema nervoso (cérebro e medula espinhal), faz-se terapia preventiva, consistindo de injeção intra-tecal de drogas quimioterápicas e/ou radioterapia que envolva cérebro e medula espinhal. Naqueles pacientes que já têm envolvimento do sistema nervoso no diagnóstico, ou desenvolvem esta complicação durante o tratamento, são realizados esses mesmos tratamentos, com as medicações de uso cérebro-espinhal sendo feitas com maior frequência.

A imunoterapia está sendo cada vez mais incorporada ao tratamento, incluindo anticorpos monoclonais e citocinas, isoladamente ou associados à quimioterapia. Imunoterapias, particularmente interferon, anticorpos monoclonais, citocinas e vacinas tumorais, estão sendo submetidos a estudos clínicos para determinar sua eficácia nos linfomas não-Hodgkin.

No caso dos linfomas indolentes, as opções de tratamento podem ir desde apenas observação clínica sem início do tratamento, até tratamentos bastante intensivos, dependendo da indicação mais adequada.

Por fim, no que se refere à incidência, o número de casos novos de linfoma não-Hodgkin, no mundo, é cerca de 287 mil casos novos. Aproximadamente 60% dos casos novos ocorrem em homens. As maiores taxas de incidência encontram-se nas regiões desenvolvidas (América do Norte, Europa, Austrália e Nova Zelândia). As

menores taxas são observadas no centro sul e na parte oriental da Ásia. O número de casos deste tipo de linfoma vem aumentando especialmente em idosos.

Segundo dados disponibilizados pelo INCA/MS, no Brasil, para os registros de base populacional analisados, os maiores valores das taxas médias anuais de incidência, ajustadas por idade por 100 mil homens, foram constatadas no Distrito Federal (1996-1998: 14,1); São Paulo (1997-1998: 13,0) e Porto Alegre (1993-1997: 11,0). Na população feminina, as maiores taxas foram observadas em São Paulo (1997-1998: 8,6); Distrito Federal (1996-1998: 8,6) e Recife (1995-1998: 7,6). As menores taxas foram observadas na cidade de Belém (1996-1998) em homens (2,0) e mulheres (1,6).

### **A Tomografia de Emissão de Pósitron nos Linfomas**

Oito agências internacionais de ATS produziram revisões sobre a utilidade e *performance* da PET no linfoma durante o período de 2000-2003:

1. Agency for Health Research and Quality – AHRQ (2000);
2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía - AETSA (2000);
3. The Health Technology Board for Scotland - HTBS (2002);
4. Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES (2001);
5. Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES (2003 a e b);
6. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé - AÉTMIS (2001);
7. Medical Services Advisory Committee - MSAC (2001)
8. Health Technology Advisory Committee – HTAC (1999).

Detalhes destas revisões encontram-se sumarizadas abaixo:

**Tabela 27 — Sumário das revisões de ATS sobre uso da PET no Linfoma**

<b>Agência</b>	<b>Período revisão</b>	<b>Base de dados</b>	<b>Método</b>	<b>Nº artigos completos</b>	<b>Foco</b>	<b>Indicações da PET</b>
ICES Maio 2003	1998-2002	Medline	Revisão sistemática e Painel de experts	5	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico e / ou terapêutico	Estadiamento inicial Avaliação de resposta ao tratamento Avaliação de recidivas
ICES Setembro 2003	1998- agosto 2003	Medline	Revisão sistemática e Painel de experts	5 (0 novos)	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico e / ou terapêutico	Estadiamento inicial Avaliação de resposta ao tratamento Avaliação de recidivas
ICES 2004	1998- janeiro 2004	Medline	Revisão sistemática e Painel de experts	5 (0 novos)	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico e / ou terapêutico	Estadiamento inicial Avaliação de resposta ao tratamento Avaliação de recidivas
HTBS 2002	1993-2001	Medline Embase Cochrane Current Controlled Trials	Revisão sistemática	20	Características de operação Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico e / ou terapêutico	Estadiamento inicial Avaliação de resposta ao tratamento Avaliação de recidivas
MSAC 2001	1993 - 1996	Medline Embase Cochrane HSRProj HSTAT DIRLINE CINAHL EBM Reviews ISTAHC DARE EED HTA HealthSTAR	Revisão sistemática	38	Capacidade diagnóstica	Estadiamento inicial
ICES 2001	1998-2000	Medline	Revisão sistemática Painel de especialistas	5	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico e / ou terapêutico	Estadiamento inicial Avaliação de recidivas
AÉTMIS 2001	1994-2002	Medline	Meta-análise	7	Capacidade diagnóstica	Não faz referência
AETSA 2000	1995-1998	Medline Embase	Revisão sistemática	17	Capacidade diagnóstica	Estadiamento inicial
AHRQ 2000	1990-2000	Medline Biosis Preview Database	Revisão sistemática Painel de especialistas	7	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados de saúde	Estadiamento inicial
HTAC 1999	1993-1997	Medline HSTAT	Revisão de literatura	4	Capacidade diagnóstica	Não faz referência

Conforme acima evidenciado, as revisões empreendidas pelas agências de ATS tiveram como foco principal a acurácia das imagens PET e a influência da tecnologia no manuseio diagnóstico ou terapêutico das pacientes com suspeita ou confirmação da

neoplasia. Os principais usos investigados da tecnologia concentraram-se na avaliação de seu papel no diagnóstico da neoplasia, no seu estadiamento inicial, com vistas a orientar o manuseio terapêutico, e na detecção de recorrência da doença após tratamento inicial.

A revisão da HTAC de 1999 foi a primeira empreendida, ficando restrita a apenas quatro artigos completos que preencheram os critérios de inclusão. Todos os estudos eram do tipo séries de casos retrospectivos e avaliavam a capacidade da tecnologia em detectar lesão residual pós-quimioterapia. Os estudos apresentavam amostras pequenas e sem grupo controle. Estas limitações no desenho e tamanho da amostra impossibilitou qualquer conclusão sobre os estudos analisados.

No ano 2000, o MEDICARE solicitou pesquisa a AHRQ para reavaliar o reembolso do PET para o diagnóstico de linfoma. A questão a ser examinada era a existência de evidências para reforçar a recomendação do uso da PET no estadiamento e re-estadiamento do linfoma Hodgkin e não-Hodgkin.

A Agência utilizou revisão sistemática da literatura (período entre 1990-2000), com busca as bases de dados do Medline e Biosis Previews Databases e um painel de *experts*. O foco da pesquisa foi na acurácia diagnóstica do método, através de estimativas da sensibilidade e especificidade.

A recomendação final do estudo foi de que havia evidência para reforçar o uso do PET no estadiamento e re-estadiamento do linfoma Hodgkin e não-Hodgkin.

Ainda no ano 2000, a AETSA avaliou o uso da PET no estadiamento primário, detecção de comprometimento ganglionar e extra-nodal no linfoma Hodgkin e não -Hodgkin. A Agência também utilizou revisão sistemática da literatura (período entre 1995-1998), com busca as bases de dados do Medline e EMBASE, analisando estudos retrospectivos, e seu foco foi, também, a acurácia da imagem.

A recomendação final da revisão foi que, diante do nível de conhecimento existente naquela época, a utilização da PET deveria limitar-se ao estadiamento do diagnóstico primário do Linfoma Hodgkin, pois a extensão anatômica era um fator determinante sobre o tempo de remissão e sobrevida. Já no linfoma não-Hodgkin, a PET de corpo inteiro poderia servir para determinar o comprometimento nodal e extra-nodal em um único exame

Em 2002, a HTBS realizou estudo para determinar o papel da FDG-PET na abordagem do câncer através da avaliação dos aspectos clínicos em termos de impacto nos resultados para os pacientes (mortalidade e morbidade). No caso dos linfomas, os pesquisadores realizaram revisão sistemática da literatura para

determinar a acurácia da PET na detecção de possível doença residual após o tratamento quimioterápico em pacientes com Doença de Hodgkin (re-estadiamento).

Uma metanálise Bayesiana realizada indicou que, para pacientes com massas residuais pós-quimioterapia detectadas pela TC, a sensibilidade da PET foi 0,80 (intervalo de confiança de 0,59 – 0,94) e a especificidade 0,89 (IC de 0,74 – 0,97). O mesmo tipo de metanálise indicou que a sensibilidade da PET para identificar massas residuais pós-quimioterapia (sem levar em conta os resultados de TC), foi de 0,81 (IC de 0,63 – 0,92) e a especificidade de 0,95 (IC de 0,90 – 0,99). Por fim, a metanálise Bayesiana da TC na detecção de massas residuais pós-quimioterapia, mostrou uma sensibilidade de 0,75, CI (0,58 – 0,88) e especificidade de 0,45, CI (0,27 – 0,64)<sup>21</sup>.

Os estudos de acurácia no re-estadiamento de linfomas pós-quimioterapia eram geralmente retrospectivos e incluíam grupos heterogêneos de pacientes, com diversos períodos de *follow-up*. Apesar disso, a PET se mostrou substancialmente mais específica, e algumas vezes mais sensível, que a TC para detecção de doença recorrente e efetiva na discriminação entre doença residual e lesões não viáveis.

A PET demonstrou ser útil no estadiamento inicial da doença, no re-estadiamento após quimioterapia, para avaliar a evolução durante o tratamento e para monitorar as recorrências.

Sete estudos com utilização de tecnologia adequada foram identificados e que ressaltavam a acurácia da PET para determinar se massas residuais evidenciadas pelo TC representavam ou não doença ativa. Sete outros estudos demonstraram a acurácia da PET para identificar massas residuais, independentemente dos resultados da TC. Os resultados sugeriam que a PET poderia ter valor na identificação de doença residual real pós-terapia. Os pesquisadores ressaltaram as dificuldades de interpretação devido à ausência de um padrão-ouro e a incerteza quanto ao intervalo ideal de re-estudo após a implantação da terapia.

**Tabela 28 — HTBS, 2002 — Sumário dos estudos de acurácia diagnóstica da PET na recorrência de Linfomas**

Análise	Nº de Estudos	Especificidade (IC 95%)	Sensibilidade (IC 95%)
PET com TC positivo para massa residual	7	0,89 (0,74 – 0,97)	0,8 (0,59 – 0,94)
PET na avaliação pós-terapia (TC positivo ou negativo)	7	0,95 (0,90 – 0,99)	0,81 (0,63 – 0,92)

Fonte: Adaptado a partir de HTBS, 2002.

<sup>21</sup> A referência padrão foi o *follow-up*, com diversos intervalos de tempo.

A maioria dos estudos analisados não distinguiu os resultados obtidos em linfomas Hodgkin e não Hodgkin. Apesar disso, os dados de acurácia apresentados tanto para TC como para PET foram relevantes para os dois tipos da doença.

A detecção e avaliação de possíveis massas residuais após a primeira linha de tratamento foram importantes porque pacientes com lesões da doença de caráter residual poderiam ser encaminhados para novas sessões de terapia ou para radioterapia. As evidências demonstraram claramente que a PET era substancialmente mais específica, e algumas vezes mais sensível, que a TC na detecção de doença recorrente e era efetiva na discriminação entre doença residual e lesões não viáveis.

A PET pôde identificar metástases pequenas, mas significativas sob o ponto de vista clínico, sendo nesse caso mais efetiva que a TC. Também pôde evitar o uso de radioterapia desnecessária, conduta que aumentaria a morbidade.

Em 2001, a AÉTMS pesquisou o uso da PET no linfoma. A questão principal da revisão foi a investigação inicial e *follow-up* pós-tratamento, porém apenas um novo estudo foi encontrado na revisão sistemática, mas considerado de baixa qualidade. Para avaliação do monitoramento da resposta terapêutica, não foram encontrados novos estudos, além dos estudos já analisados pelo MSAC e HCFA.

A AÉTMS recomendou a PET para os seguintes usos no linfoma: investigação inicial quando a re-investigação pode afetar a escolha do tratamento e avaliação inicial da doença. A Agência não recomendou o uso da PET na avaliação da resposta terapêutica.

Em 2001, o MSAC pesquisou a utilização da PET para linfoma com a seguinte questão a ser respondida: qual o valor da PET na avaliação de pacientes com linfoma (doença de Hodgkin e linfoma não Hodgkin) para investigação da doença antes do início do tratamento? O método de análise utilizado foi à revisão sistemática, com avaliação final de 38 artigos completos.

Os pesquisadores do MSAC concluíram que a PET demonstrava alta acurácia diagnóstica para a investigação (estadiamento) e re-estadiamento de linfoma. Havia razoável evidência (baseada em pequenos estudos) indicando que a PET melhorava a acurácia do diagnóstico em relação à TC isolada. Existia insuficiente evidência para indicar que se a PET era superior ou comparável a cintigrafia com gálio para investigação de linfoma naquele momento.

A PET mostrou ser útil na avaliação de massas residuais, onde parecia ter alta especificidade e valores preditivos positivos maiores do que a imagem convencional.

Não existia evidência suficiente para indicar se a PET era superior ou comparável ao cintigrafia com gálio para a avaliação de doenças residuais até este momento.

Baseado em pequeno número de artigos, o uso da PET para avaliação da resposta do tratamento parece ter alta especificidade e valor preditivo positivo maior que o TC.

Ainda em 2001, o ICES pesquisou a utilização da PET para linfoma. As questões a serem respondidas versavam sobre o estadiamento em diagnóstico recente de linfoma e doença de Hodgkin; a avaliação de massa residual pós-tratamento; a detecção de envolvimento da medula óssea por Hodgkin ou não-Hodgkin e o impacto potencial do PET nos cuidados para linfomas. O estudo foi realizado através de revisão sistemática (período de 1998-2000) e painel de especialistas.

Os pesquisadores concluíram que a PET era útil na avaliação da lesão ganglionar para estadiamento e na lesão residual pós-tratamento. A PET pode ser capaz de substituir a TC, em pacientes com massa residual após terapia, mas não ficou claro se era superior a TC ou a biópsia de medula antes da seleção e início de tratamento.

O ICES ampliou, em 2003, a pesquisa sobre a utilização da PET no linfoma. A questão adicional a ser respondida era sobre a avaliação de resposta ao tratamento. O estudo foi realizado através de revisão sistemática (período de 1998-2002) e painel de *experts*.

Os pesquisadores concluíram que a PET era útil na detecção da lesão residual pós-tratamento.

**Tabela 29 — ICES, 2003 — Sumário da acurácia diagnóstica da PET no Linfoma**

Indicação	Autor	País	N.	Comparação	Desfecho	Sen	Esp	VPP	VPN
Estadiamento	Bangerter 1998	Alemanha	44	TC	-	-	-	-	-
	Jerusalem 2001	Bélgica	42	TC exame clínico	-	-	-	-	-
	Carr 1998	UK	50	Biópsia M.O.	-	79	76	5é aprese um 8	90
Envolvimento ósseo	Moog 1999	Alemanha	56	Scan ósseo	-	71	87	71	87
Resposta ao tratamento	Spaepen 2002	Bélgica	70	Avaliação padrão	Remissão	-	-	-	-

Legenda: N. = Nº pacientes; TC = tomografia computadorizada; M.O. = medula óssea; Sen = sensibilidade; Esp = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo

Fonte: Adaptado a partir de ICES 2002

## **Conclusão**

A análise das revisões das agências de ATS sobre o uso da PET no linfoma demonstra algumas tendências.

Apesar de tratar-se de doenças de evolução e com histórias naturais diferentes, as indicações da PET são semelhantes tanto para Doença de Hodgkin quanto para linfoma não-Hodgkin.

As primeiras publicações (1999 e 2000) contemplaram um número menor de estudos analisados e apresentavam desenhos de estudo com menor rigor na hierarquia dos estudos epidemiológicos, principalmente o publicado pela HTAC em 1999. Estas limitações dificultaram conclusões robustas naquele momento, porém já sinalizavam a contribuição da PET no estadiamento inicial da doença.

As publicações revistas nos anos seguintes e as revisões das agências de ATS ganham qualidade e mais robustez nas conclusões nos anos seguintes. Destacam-se as publicações da HTBS em 2002 e da MSAC em 2001, com maior número de artigos analisados e melhor delineamento dos estudos. Ampliam-se as recomendações do uso da tecnologia para avaliação de recidiva da doença e para avaliação da resposta terapêutica.

Em suma, as avaliações examinadas consideram que existem evidências consistentes para a recomendação da PET no estadiamento primário, na avaliação da resposta terapêutica e no monitoramento da recidiva da doença nos linfomas Hodgkin quanto para não-Hodgkin.

## **Melanoma**

### **Aspectos Gerais**

Embora o câncer de pele seja o tipo de câncer mais freqüente, correspondendo a cerca de 25% de todos os tumores malignos registrados no Brasil, quando detectado precocemente este tipo de câncer apresenta altos percentuais de cura.

Como a pele é um órgão heterogêneo, esse tipo de câncer pode apresentar neoplasias de diferentes linhagens. Os mais freqüentes são: carcinoma basocelular, responsável por 70% dos diagnósticos de câncer de pele; o carcinoma epidermóide, com 25% dos casos, e o melanoma, detectado em 4% dos pacientes. O carcinoma basocelular, embora mais freqüente, é também o menos agressivo. Este tipo e o carcinoma epidermóide são também chamados de câncer de pele não melanoma,

enquanto o melanoma e outros tipos, com origem nos melanócitos, são denominados de câncer de pele melanoma.

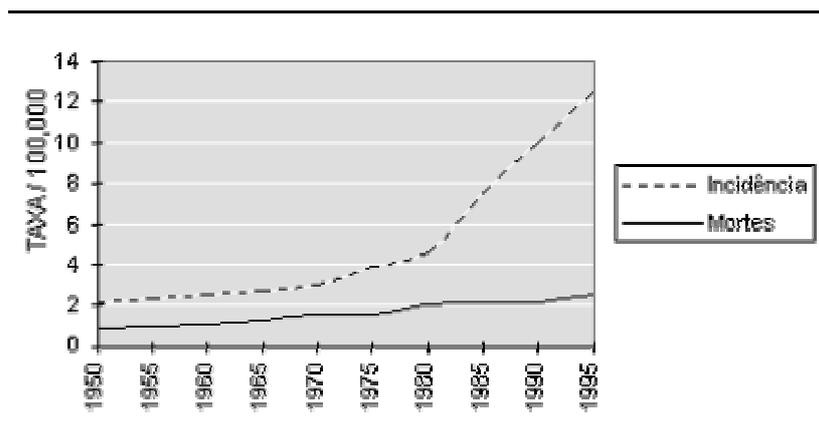
A Sociedade Americana de Câncer estimou que, em ano 2003, foram diagnosticados aproximadamente 1 milhão de casos novos de carcinoma basocelular ou de carcinoma de células escamosas, e cerca de 54,200 novos casos de melanoma maligno. Neste ano, o câncer de pele custou a vida de aproximadamente 9,800 americanos (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2003). Nos Estados Unidos, foi o câncer de aumento mais expressivo, tendo sua incidência quase triplicada nas últimas quatro décadas. Sobre o melanoma especificamente, dados estatísticos demonstram que o melanoma ocupa o sétimo lugar em prevalência entre todos os tipos de cânceres diagnosticados em 1995 nos EUA.

Para o ano 2003, os dados das Estimativas de Incidência e Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer estimam a ocorrência de 39.000 casos novos de câncer de pele entre homens, correspondendo a uma taxa de incidência de 44,84/100.000, e de 43.155 entre mulheres, refletindo uma taxa de incidência de 47,80/100.000 (INCA, 2003). Em cada 100 casos de câncer de pele, aproximadamente 70 se localizam no rosto, cerca de 80 são do tipo basocelular, 10 do tipo espinocelular e 5 são melanomas. Segundo a mesma publicação do INCA, estima-se que, no Brasil, o câncer de pele melanoma terá atingido 4.370 pessoas e sido responsável por 1.125 óbitos em 2003.

Apesar de representar apenas 3 a 5% dos tumores cutâneos malignos, o melanoma é o câncer de pele mais importante não só por sua alta mortalidade (esta neoplasia é responsável por 75% dos óbitos por câncer cutâneo) como também pelo aumento dramático de sua incidência em todo o mundo nas últimas décadas. Ele ocorre mais freqüentemente em adultos jovens de 20 a 50 anos de idade. Acima dos 50 anos, é mais freqüente em homem, enquanto abaixo de 40 anos é mais freqüente em mulheres.

Em paralelo ao aumento na incidência de melanoma, tem sido registrado um aumento significativo na sua taxa de sobrevida em 5 anos. Para cada década, desde 1940, a taxa de sobrevida tem aumentado aproximadamente 10%. Dado que a modalidade do principal tratamento de melanoma (exérese cirúrgica) não sofreu mudanças substanciais nas últimas décadas, a melhora da sobrevida pode ser atribuída, principalmente, ao seu diagnóstico precoce, quando a doença ainda é curável.

Apesar da melhora na sobrevida, a taxa de mortalidade por melanoma continua apresentando aumento, mesmo que não tão rapidamente. A explicação para esta crescente taxa de mortalidade é o aumento explosivo da incidência nas últimas décadas. A taxa de mortalidade por melanoma aumenta linearmente, enquanto a curva de incidência tem aumento exponencial, conforme pode ser visto abaixo, na representação gráfica das taxas de incidência e mortalidade nos EUA entre 1950 e 1995.



Fonte: Grupo Brasileiro de Melanoma<sup>22</sup>, SP (In: <http://gbm.org.br/mapa.asp>)

Nos últimos 20 anos, a proporção de tumores removidos em estágios iniciais tem sido maior, principalmente em países onde há programas educacionais dirigidos à profissionais da área médica e à população em geral. Nestes países, a taxa de sobrevida em 5 anos partiu de 40% em 1940 a próximo de 90% atualmente.

Somente 55% dos pacientes com metástases ganglionares e 14% dos pacientes com metástases à distância sobrevivem por mais de 5 anos. Infelizmente, dados nacionais revelam que a grande maioria dos diagnósticos de melanoma são feitos em estágios avançados da doença, com poucas chances de sobrevivência.

Para doença confinada à localização inicial, quanto maior a extensão e profundidade da invasão local, maior a chance de metástase ganglionar e de pior prognóstico. Se o melanoma dissemina-se profundamente para a pele e envolve cadeias ganglionares regionais, a taxa de doença metastática em pacientes com lesões cirúrgicas ressecadas excede mais de 50% em 5 anos.

A doença frequentemente dissemina-se ampla e erraticamente, não apenas para linfonodos mas também para outros órgãos, incluindo pele, gânglios distantes, cérebro, fígado, osso e trato gastro-intestinal. A sobrevida média após o aparecimento

<sup>22</sup> Grupo Brasileiro de Melanoma — <http://gbm.org.br/mapa.asp>.

de metástases distantes é de 6 meses, embora melhor sobrevida possa ser obtida em pacientes com metástases solitárias ou localizadas, que sejam ressecáveis cirurgicamente.

Aproximadamente 25% de todos os pacientes em estágio IV são candidatos potenciais para ressecção cirúrgica. Nestes pacientes, grandes intervalos livres de doença são possíveis, com sobrevida de 28% em pacientes que são operados. Em pacientes com metástases disseminadas, a sobrevida e os benefícios paliativos de cirurgias extensas são pequenas comparadas à morbidade associada sendo importante identificar esses pacientes antes da cirurgia. Um estadiamento amplo e acurado tem, portanto, importância crítica para planejar apropriadamente as estratégias terapêuticas. Desse modo, um problema relevante é determinar se a PET é útil em determinar se um paciente com melanoma recorrente é candidato a cirurgia radical. A identificação ou confirmação de metástases pela PET pode, desse modo, mudar potencialmente o manuseio dos pacientes.

### **A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Melanoma**

Foram coletadas informações sobre nove revisões referentes ao uso da PET na investigação do melanoma, realizadas por 6 agências internacionais diferentes de ATS. Um sumário das informações sobre estas revisões encontra-se na tabela abaixo e um detalhamento dos principais resultados das avaliações realizadas logo a seguir.

**Tabela 30 — Sumário das revisões de ATS sobre o uso da PET no Melanoma**

<b>Agência</b>	<b>Período da revisão</b>	<b>Base de dados</b>	<b>Método</b>	<b>Nº artigos completos</b>	<b>Foco</b>	<b>Indicações da PET</b>
HTAC 1999	Não mencionado	Não mencionado	Revisão de literatura	sem relato	Acurácia diagnóstica	Estadiamento ganglionar e à distância
MSAC 2000	até 1999	INAHTA Medline Cochrane Library National Health Service (UK) Economic Evaluation Database - York (UK)	Revisão sistemática Opinião de especialistas	11	Acurácia diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico Efeitos nos resultados em saúde	Deteção de lesões metastáticas Follow-up pós operatório
AETSA 2000	1995 - 1998	Medline HSTAT WeB	Revisão de literatura	7	Capacidade diagnóstica	Estadiamento de metástases ganglionares

AHRQ 2000	1990-2000	Medline EMBASE	Revisão sistemática	22	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde	Estadiamento inicial Detecção de doença recorrente pós- tratamento Follow-up pós tratamento
AÉTMIS 2001	1999 - 2000	Revisões da MSAC 2000 e AHRQ 2000 Outras ATS de agências Medline BIOSIS	Revisão sistemática	9	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico.	Diagnóstico de lesão primária Estadiamento inicial Detecção de metástases extra nodais Follow up pós- operatório
ICES 2001	1998-2002	Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Library	Revisão sistemática	3	Capacidade diagnóstica	Estadiamento Avaliação de metástase silenciosa Impacto nos cuidados de saúde
ICES Maio 2003	até abril 2003	Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Library	Revisão sistemática	4 (1 novo)	Capacidade diagnóstica Efeitos nos resultados em saúde	Estadiamento Avaliação de metástase silenciosa Impacto nos cuidados de saúde
ICES Set 2003	até agosto 2003	Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Library	Revisão sistemática	4 (0 novo)	Capacidade diagnóstica Efeitos nos resultados em saúde	Estadiamento Avaliação de metástase silenciosa Impacto nos cuidados de saúde
ICES 2004	até janeiro 2004	Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Library	Revisão sistemática	4 (0 novo)	Capacidade diagnóstica Efeitos nos resultados em saúde	Estadiamento Avaliação de metástase silenciosa Impacto nos cuidados de saúde

A mais antiga revisão sobre o uso da PET no melanoma data de 1999 e foi empreendida pelo Health Technology Advisory Committee (HTAC) de Minesota. As perguntas que orientaram esta revisão, voltada a mais de 15 localizações oncológicas, eram genéricas, estando a mesma interessada em avaliar se a PET era uma tecnologia efetiva no diagnóstico e no monitoramento de pacientes com câncer, como ela se comparava em relação a tecnologias alternativas e seus potenciais impactos no manuseio clínico e nos resultados em saúde.

Para detectar metástases de linfonodos associados com melanoma, a PET apresentou uma sensibilidade de 66 a 100%, uma especificidade de 66.7 a 100% e uma acurácia de 81-100% para todas as áreas anatômicas, exceto tórax, onde a sensibilidade relatada pelos estudos variou entre 15 e 100%. Especificidade e acurácia para esta região não foram relatadas (Blessing et al, 1995; Böni et al., 1995; Griffeth et al. 1993; Steinert et al, 1997; Wahl et al, 1994).

Lesões previamente não detectadas e metástases para áreas extra-nodais foram também detectadas pela PET (Böni, 1996; Böni et al., 1995; Griffeth et al, 1993). Boni (1996) avaliou que a PET era mais sensível que as técnicas convencionais (Raios X, TC e MRI) para avaliar lesões à distância em vísceras abdominais. Contudo, outros estudos como o de Gritters et al (1996) relataram uma menor sensibilidade na detecção de lesões pulmonares menores que 1 cm

Os achados sugeriram que a tecnologia podia ser de valor no estadiamento do melanoma metastático. Apesar desse achado, a grande maioria dos estudos incluídos tinha razoáveis problemas metodológicos, de modo que a HTAC concluiu que, no melanoma, estudos adicionais eram necessários para determinar o papel da PET na avaliação desta doença.

No ano seguinte, a agência australiana MSAC realizou uma revisão de ATS, explorando o papel da PET em várias localizações oncológicas. No caso do melanoma, a revisão realizada tinha como propósito básico avaliar se a PET podia melhor definir o papel da cirurgia em pacientes com doença metastática potencialmente operável.

Tomando por base avaliações prévias de outras Agências, sumarizadas no relatório da INAHTA de 1999 (Adams et al, 1999), a MSAC conduziu uma pesquisa bibliográfica junto às seguintes bases de dados: Medline; Cochrane Library, INAHTA; National Health Service (UK) e a Economic Evaluation Database - York (UK). Onze estudos de casos preencheram os critérios de inclusão e estão listados nas referências desta seção. Ela destaca em seu relatório o estudo de Rinne et al (1998), pelas suas boas características metodológicas. Esses autores estudaram a PET comparada a avaliação convencional (radiografia convencional, US abdominal, US ganglionar, TC de tórax e abdome, MRI contrastada de cérebro, cintigrafia óssea) para dois grupos de pacientes: pacientes recentemente diagnosticados (estadiamento inicial, portanto) e pacientes com suspeita de recorrência. A análise para progressão / recorrência da doença mostrou que a sensibilidade, especificidade e acurácia da PET foram, respectivamente, 100%, 95.5% e 97.9%, comparadas a 84.6%, 68.2% e 77.1% da

imagem convencional. O estudo também relatava as diferenças específicas por local. Na maioria das áreas (cérebro, linfonodos de cabeça e pescoço, mediastino, fígado, abdome, linfonodos abdominais, osso e pele), a PET foi superior ao diagnóstico convencional nas três medidas de acurácia. Entretanto, TC foi melhor que PET para detectar pequenas metástases pulmonares. Desse modo, o estudo sugeria que a PET oferecia benefício incremental na acurácia diagnóstica sobre os métodos convencionais (incluindo TC) em pacientes com melanoma suspeitos de recorrência da doença, ainda que o mesmo não fornecesse informações sobre alterações no manuseio ou nos resultados em saúde dos pacientes que tiveram uma identificação mais acurada.

Com base nas evidências encontradas, a MSAC recomendou que a PET fosse financiada pelo Medicare australiano para a avaliação pré-operatória de pacientes sob consideração para ressecção maligna de doença metastática aparentemente limitada. Assinalou, contudo, não ter sido possível até aquele momento determinar se as mudanças no manuseio terapêutico dos pacientes poderiam realmente resultar em melhoria nos resultados em saúde, evidenciados por alterações na morbidade, mortalidade ou qualidade de vida.

Também em 2000, a Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) realizou uma revisão sistemática abrangendo o período de 1990-2000, que tinha por objetivo orientar as decisões de cobertura da PET no melanoma pelo Medicare americano. Duas perguntas orientaram esta revisão: o papel da PET na detecção de metástases para linfonodos regionais durante o estadiamento inicial do melanoma (isto é, determinar a necessidade de biópsia do nódulo sentinela (BNS); e o uso da PET para detecção de metástases extra-nodais no estágio inicial ou no follow-up pós tratamento da doença.

Vinte e dois artigos preencheram os critérios de avaliação: 7 sobre a detecção de metástases para linfonodos regionais e 15 sobre a detecção de metástases extra-nodais.

Os resultados da avaliação realizada informaram que não existiam evidências suficientes para recomendar o uso do PET na avaliação de nódulos linfáticos regionais e que a PET não substituíria a BNS. Contudo, as evidências foram consideradas suficientes para a AHRQ recomendar o uso da PET na detecção de metástases extra-nodais, tanto no estadiamento inicial como no seguimento pós tratamento da doença.

No mesmo ano de 2000, foi publicada uma revisão pela Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) que contemplava o tema. O relatório

desta Agência espanhola sugeriu um bom comportamento do PET no estadiamento e na avaliação/detecção de metástases ganglionares (sensibilidade, especificidade e acurácia na detecção de metástases ganglionares melhor ou igual às tecnologias sob comparação – TC, MRI e US), mas apontava para as diversas limitações metodológicas dos estudos examinados. Ela considerava que não existiam ainda evidências substantivas que justificassem o uso rotineiro da PET na bateria de exames para investigar lesões ganglionares metastáticas, com esta indicação clínica necessitando de ensaios clínicos mais rigorosos.

Em 2001, a Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS) realizou uma revisão do papel da PET em oito neoplasias, entre as quais o melanoma. Esta agência canadense estava preocupada em avaliar se a capacidade de diagnóstico na área oncológica aumentava com o uso do PET. Para responder a tal pergunta, ela partiu de duas avaliações prévias feitas pela MSAC australiana em 2000 e pelo HCFA/AHRQ também de 2000, levantando ainda outras revisões já publicadas por agências internacionais de ATS e revisando novos artigos publicados até fevereiro de 2001 não incluídos nas avaliações anteriores, via pesquisa no Medline e BIOSIS. No melanoma, os usos examinados foram: diagnóstico de lesões primárias; estadiamento inicial; avaliação ganglionar; detecção de metástases extra-ganglionares pré-tratamento cirúrgico e no *follow-up* pós-cirurgia; e avaliação de recorrências pós-tratamento. A AETMIS entendeu que, segundo as evidências disponíveis, a PET mostrava-se menos efetiva que os métodos diagnósticos convencionais na detecção de lesões primárias e no diagnóstico de recorrência local, não sendo recomendado seu uso, naquela época, como padrão diagnóstico.

Sobre o uso da PET na detecção de metástases extra-ganglionares no estágio inicial ou no follow-up pós-operatório, a Agência foi concorde com outras avaliações que tinham previamente examinado o assunto (HCFA/AHRQ, MSAC and BCBSA-TEC), reconhecendo sua utilidade clínica e recomendando sua inclusão no pacote de cobertura de procedimentos. Também no que se referia ao uso da PET para avaliação de recorrências potencialmente curáveis, a Agência reconheceu que a PET tinha utilidade clínica, sendo um alternativa à cintigrafia com gálio.

Na revisão do Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) de 2001, entre vários outros tipos de cânceres, foi abordado o papel da PET no melanoma, focando em três aspectos principais: (1) o estadiamento inicial de neoplasias recentemente diagnosticadas; (2) o seguimento do melanoma maligno; (3) o potencial de impacto nos cuidados do melanoma maligno. Três estudos foram encontrados e seus resultados estão dispostos na tabela mais abaixo.

No que se referia ao estadiamento inicial, o único trabalho encontrado (Rinne, 1999), comparando a PET com as técnicas de imagem convencional (TC, MRI, Raios X e ultrassom), encontrou que os resultados da PET, vis-à-vis estas tecnologias, mostravam uma sensibilidade de 100% (*versus* 85%) e uma especificidade de 96% (*versus* 68%).

Sobre o *follow-up* dos melanomas e a detecção de metástases ocultas, a PET, comparada aos “métodos de rotina” (exame clínico, Rx convencional, TC, ultrassonografia e perfil enzimático hepático), mostrou uma sensibilidade de 97% (*versus* 67%) e uma especificidade de 56% (*versus* 22%), segundo o estudo de Eigtved (2000).

Por fim, sobre os potenciais impactos da tecnologia no processo de cuidado a pacientes com esta neoplasia, a revisão da ICES considerou que as opções de tratamento eram poucas e de baixa efetividade e que investigações de estadiamento ou para detectar metástases assintomáticas deviam ser conduzidas apenas se existisse uma decisão de tratamento a ser feita.

**Tabela 31 — ICES, 2001 — Sumário dos estudos sobre uso da PET no Melanoma**

Indicação	Autor	País	N.	Comparação	Sen/Sen %	Esp/Esp %	VPP/VPP %	VPN/VPN %
Estadiamento	Eigteved 2000	Dinamarca	38	Rotina <sup>1</sup>	97/62	56/22	86	83
Estadiamento	Rinne 1998	Alemanha	52 (D. Primária)	Rotina <sup>1</sup>	100/0	94/80	71	87
Follow-up			48 (follow-up)	Rotina <sup>2</sup>	100/85	96/58	ND	ND
Metástases Ocultas	Crippa 2000	Itália	38	Histologia	95	84	92	89

Legenda: Se — Sensibilidade; Esp — Especificidade; VPP — Valor preditivo positivo; VPN — Valor preditivo negativo; N/R dados não disponíveis; rotina<sup>1</sup> = TC, MRI, Raios X e ultrassom; rotina<sup>2</sup> = exame clínico, Rx convencional, TC, ultrassonografia e perfil enzimático hepático

Fonte: Adaptado de ICES, 2001, p. 16

Na atualização de maio de 2003, as indicações da PET sob avaliação continuaram as mesmas já mencionadas. Apenas um novo artigo (Reinhart, 2002), sobre estadiamento foi encontrado na busca bibliográfica, desta vez estendida até abril de 2003, que mostrou uma sensibilidade comparativa da PET à histologia de 91.7% e uma especificidade de 97.7%.

As atualizações da ICES de setembro deste mesmo ano e de janeiro de 2004 não obtiveram novos trabalhos, o que levou a Agência a concluir, na sua última revisão datada do presente ano, que embora a PET pareça superior às imagens convencionais na detecção de doença metastática, sua capacidade na detecção de

pequenas lesões ganglionares ( $\leq 5\text{mm}$ ) é limitada. Além disso, referiu também, que, ainda que as características deste teste diagnóstico nos vários cenários do melanoma parecesse favorável, não existiam evidências conclusivas sobre a natureza e magnitude dos benefícios. O último quadro disponível com o sumário dos artigos que lhes permite afirmar o acima está disposto na tabela abaixo.

**Tabela 32 — ICES, 2004 — Sumário dos Estudos sobre uso da PET no Melanoma**

Indicação	Autor	País	N.	Comparação	Sem/Sem %	Esp/Esp %	VPP/VPP %	VPN/VPN %
Estadiamento	Rinne 1998	Alemanha	52 (D. Primária)	Rotina <sup>1</sup>	100/85	96/58	NR	NR
Estadiamento	Crippa 2000	Itália	38	Histologia	95	84	92	89
Estadiamento	Reinhardt 2002	Alemanha	67	Histologia	91.7	97.7	95.6	95.6
Estadiamento	Eigteved 2000	Dinamarca	38	Rotina <sup>1</sup>	97/62	56/22	86	83

Legenda: Se — Sensibilidade; Esp — Especificidade; VPP — Valor preditivo positivo; VPN — Valor preditivo negativo; N/R dados não disponíveis; rotina<sup>1</sup> = TC, MRI, Raios X e ultrassom; rotina<sup>2</sup> = exame clínico, Rx convencional, TC, ultrassonografia e perfil enzimático hepático

Fonte: Adaptado de ICES, 2001, p. 16.

## Conclusões

As diversas revisões sumariamente comentadas acima sugerem que existem suficientes evidências para considerar a PET um teste recomendado na avaliação de metástases à distância no melanoma e que a mesma possui um papel potencial e bastante promissor na detecção de metástases ganglionares regionais, ainda que não se tenha podido aferir com certeza como isso se reflete em termos de efeitos nos resultados em saúde.

## Câncer Cerebral

### Aspectos Gerais

No ano de 2000, cerca de 176.000 novos casos de tumores cerebrais e do sistema nervoso central (SNC) foram diagnosticados no mundo, com cerca de 128.000 óbitos estimados (National Cancer Institute, 2004<sup>23</sup>). Nos Estados Unidos, a taxa de incidência de tumores do sistema nervoso central tem aumentado cerca de 1,2% ao ano desde 1973, mas a taxa de mortalidade apenas 0,7%, sugerindo que o aumento na incidência deva ser resultado de melhorias diagnósticas e de registro.

<sup>23</sup> In: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics>

No Brasil, os dados indicam que houve um incremento nas taxas de mortalidade específicas para tumor de cérebro, particularmente entre a população com mais de cinquenta anos de idade. Entre 1980 e 1995, as taxas de mortalidade para indivíduos entre 50 e 59 anos de idade passaram de 4,5 para 7,3 por 100.000 habitantes, representando uma elevação de 62,0%; na faixa etária dos 60 ao 69 anos, o incremento de 84,4% (Pereira & Koifman, 2001). Possivelmente, nesses incrementos estão embutidos, além da melhor capacidade de diagnóstico das neoplasias de cérebro, os reflexos do processo de urbanização da população brasileira e as modificações no acesso aos serviços de assistência à saúde (Pereira & Koifman, 2001).

Tumores cerebrais representam cerca de 85% a 90% dos tumores que atingem o SNC. Em geral, não são tumores das células nervosas propriamente ditas; mas desenvolvem-se, principalmente nas células da glia, que formam a estrutura de sustentação das células nervosas. Entre os adultos, os tumores intracranianos mais freqüentes são gliomas, meningiomas e neuromas. Os gliomas são classificados em sub-tipos, de acordo com a semelhança histológica entre as células tumorais e as células gliais, e podem ser: astrocitomas, glioblastomas (tumores astrocíticos), oligodendrogliomas e ependimomas. Os meningiomas desenvolvem-se nas meninges e os neuromas nas bainhas de mielina dos nervos cranianos, sendo, em geral, benignos; contudo, mesmo benignos e de lento crescimento, produzem sérias alterações neurológicas e representam risco de vida. Tumores cerebrais podem resultar também de metástases de tumores de outras localizações.

Tumores primários do cérebro variam muito em termos das suas taxas de proliferação e na capacidade de invadir o tecido cerebral subjacente, com reflexos no prognóstico dos pacientes. A escala de gradação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tumores cerebrais toma a forma de uma escala de 4 pontos determinada principalmente pelo grau de malignidade do tumor. Tumores de grau baixo, como os craniofaringeomas (grau 1) têm um risco mais baixo de invadir o tecido circundante e de recorrência. Tumores de grau alto como o glioblastoma multiforme (grau 4) crescem rapidamente e invadem precocemente o tecido cerebral normal adjacente. Tumores cerebrais podem progredir para graus mais elevados e podem recorrer após tratamento cirúrgico. Estes são, em geral, de grau mais elevado que o tumor original.

Os tumores cerebrais primários mais freqüentes em adultos estão listados na Tabela abaixo. Os números na tabela diferem em função das diferentes categorizações tumorais empregadas. Tumores das células da glia incluem astrocitomas, ependimomas, oligodendrogliomas, meduloblastomas, e tumores mistos. Existem

diferentes tipos de astrocitomas, variando em seus graus de severidade. Tipos infiltrativos incluem os astrocitomas anaplásticos (grau 3, pelo sistema empregado pela OMS) e os glioblastomas multiformes (grau 4). Entretanto, mesmo astrocitomas de graus mais baixo podem eventualmente causar morte, se não tratados.

**Tabela 33— Tipos e Frêquência dos Principais Tumores Cerebrais**

Tipo de tumor	% tumores cerebrais primários em adultos	
	<i>ABTA (2000)<sup>#</sup></i>	<i>Levin (1993)</i>
Meningioma	24%	18%
Glioblastoma	23%	30%
Astrocitoma	8%	20%
Astrocitoma anaplástico	4%	--
Tumores pituitários	8%	5%
Tumores da bainha neural (p.ex. neuroma acústico)	6%	9%
Linfoma	4%	--
Oligodendroglioma e outros gliomas	3%	7%
Outros	--	11%

# - Incidência de metástases 4 vezes maior que todos tumores cerebrais primários combinados

Fonte: ECRI (2002)

Na faixa etária pediátrica, alguns dos tumores mais comumente encontrados são os meduloblastomas, os tumores do tronco cerebral, os gliomas supratentoriais, os ependimomas e os tumores de células germinativas. O meduloblastoma corresponde a cerca de 20% das neoplasias de SNC em crianças, com maior incidência entre os 5 e 7 anos de idade. Esse tumor pode disseminar-se através do líquido cefalorraquidiano e levar as implante na medula espinhal. Os tumores de tronco cerebral, geralmente gliomas intrínsecos e difusos de tronco cerebral, compreendem 10% de todos os tumores pediátricos de SNC. Associam-se a um prognóstico bastante desfavorável pela impossibilidade de abordagem neurocirúrgica. Os gliomas supratentoriais compreendem entre 30% e 35% dos tumores pediátricos de SNC, com maior incidência entre 2 e 4 anos de idade e na adolescência. Os ependimomas compreendem cerca de 5% a 10% dos tumores pediátricos, desenvolvendo-se geralmente em crianças menores de 5 anos de idade. Os tumores de células germinativas, embora raros, podem ocorrer no sistema nervoso central, especialmente em topografia de pineal e hipotálamo. Apresentam padrões heterogêneos, variando entre os germinomas e os chamados "tumores secretores", caracterizados pela secreção de marcadores como a-fetoproteína e  $\beta$ -hCG.

A cirurgia é considerada o tratamento definitivo para os tumores cerebrais, mas nem sempre a ressecção cirúrgica completa pode ser factível. A recorrência do tumor é mais comum se o tumor não pode ser ressecado completamente. Radioterapia é freqüentemente utilizada em conjunto com a abordagem cirúrgica e, para alguns tumores, pode ser a única opção terapêutica. A intenção da radioterapia é eliminar as células tumorais do cérebro. A radioterapia causa, tipicamente, uma lesão focal no cérebro. Esta lesão pode ser composta por células necróticas, áreas de edema, tecido cicatricial e células tumorais residuais. A localização, tamanho e conformação destas lesões podem, geralmente, ser determinadas por TC e MRI. Entretanto, estas modalidades diagnósticas podem não ser capazes de determinar a natureza da lesão, ou seja, se trata-se de tumor recorrente ou lesões radionecróticas provocadas pela terapia.

### **A Tomografia de Emissão de Pósitron no Câncer Cerebral**

Cinco agências internacionais de ATS produziram revisões sobre a utilidade e *performance* da PET no câncer de cérebro durante o período de 1996-2004:

1. AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality, EUA (2004);
2. ECRI Health Technology Assessment Information Service, EUA (2002);
3. HTAC - Health Technology Advisory Committee, EUA (1999);
4. ICES - Institute for Clinical Evaluative Sciences, Espanha (2001)
5. MSAC - Medicare Services Advisory Committee, Austrália (2000).

Detalhes destas revisões encontram-se sumarizadas na tabela abaixo:

**Tabela 34— Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer Cerebral**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos completos	Foco	Indicações
HTAC 1999	1993 - 1997	Web HTAC Medline	revisão de literatura	13	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde	Diferenciação entre tumor benigno e maligno Estadiamento Monitoramento da resposta ao tratamento Identificação de recorrência tumoral
MSAC 2000	1996- 2000	Medline Cochrane INAHTA Economic Evaluation and Health Technology Assessment databases National Health Service (UK) Economic Evaluation Database	revisões de agências de ATS revisão sistemática	16	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio clínico	Distinguir tumores cerebrais residuais em pacientes com suspeita de recorrência ou com radionecrose após tratamento de glioma maligno
ICES 2001	1996 - 2000	Revisões de agências de ATS Medline HealthStar Cancerlit Cochrane Painel de Especialistas	revisões de agências de ATS Revisão sistemática	0	Capacidade diagnóstica	Distinguir glioma recorrente de radionecrose Planejamento da radioterapia Impacto potencial do PET no processos de cuidado
ECRI 2002	até 2002	Cancerlit Cochrane CINAHL Current Contents ECRI Embase HealthSTAR MEDLINE U.S. Centers for Medicare & Medicaid U.S. FDA	revisão sistemática	9	Capacidade diagnóstica	Distinção entre recidiva tumoral e radionecrose
AHRQ 2004	1996-Abr 2003	Medline	revisão sistemática	13	Capacidade diagnóstica Impacto na escolha terapêutica	Diagnóstico inicial de malignidade Diagnóstico de tumor cerebral recorrente Distinção entre recidiva tumoral e radionecrose

O relatório do HTAC (1999) se baseou em 13 artigos para avaliar o uso da PET para diferenciação entre tumor benigno e maligno, estadiamento tumoral, monitoramento da resposta ao tratamento e identificação de recorrência tumoral.

Considerou-se que, embora a PET pudesse ser capaz de distinguir entre tumores primários e residuais e alto e baixo grau de malignidade, talvez não fosse capaz de distinguir gradações diferentes de tumores de alto-grau. Griffeth et al. (1993)

observaram uma acumulação heterogênea de FDG em metástases do sistema nervoso central (SNC) e fora do SNC em lesões com o mesmo tipo histológico. Entretanto, em contraste com achados relativos a tumores cerebrais primários e residuais, Griffeth et al. (1993) encontraram que a sensibilidade da  $^{18}\text{F}$ -FDG PET foi de 68% para detecção de metástases cerebrais devido ao seu pequeno tamanho ou localização em regiões com captação similar de glicose.

Os achados dos estudos disponíveis sobre o valor prognóstico da PET foram inconsistentes. Janus et al. (1993) relataram que, embora o decréscimo na captação de FDG pudesse sugerir uma sobrevida mais prolongada, o aumento da captação não foi capaz de prever a sobrevida. Além disso, Hoffman et al. (1992) não encontraram correlação entre captação de FDG e prognóstico. Eles notaram que a falta de correlação devia-se provavelmente a heterogeneidades nos tipos tumorais e na terapia prévia, assim como em decorrência do pequeno tamanho amostral do estudo. Por outro lado, Mineura et al. (1994) encontraram que a determinação da circulação cerebral (com  $^{15}\text{C}$ -O<sub>2</sub>,  $^{15}\text{C}$ -O, e  $^{15}\text{O}_2$ ) e do metabolismo (com FDG) através da PET era útil para a predição da sobrevida em pacientes com glioma e pode prover dados para o diagnóstico e prognóstico do glioma.

Dois estudos envolvendo o uso combinado de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET e tomografia computadorizada (TC) para guiar biópsia cerebral, demonstraram que esta técnica pode melhorar a seleção de alvos para biópsia. Outro estudo, no qual pelo menos 2 alvos foram selecionados para cada participante, revelou que  $^{18}\text{F}$ -FDG PET era superior à CT para mostrar a extensão da infiltração. Estes achados sugeriram que o uso da  $^{18}\text{F}$ -FDG PET poderia reduzir o número de biópsias, sem impacto negativo no diagnóstico. A PET poderia, inclusive, melhorar o diagnóstico através da redução do erro amostral, que é um problema frequente em biópsias deste tipo.

Roelcke et al. (1996) relatou que o percentual de tumores visualizados por MRI/TC,  $^{82}\text{Rb}$  PET, e  $^{11}\text{C}$ -MET PET foi de 87%, 93% e 97%, respectivamente, sugerindo que PET seria um pouco superior a MRI e TC para detecção de tumores cerebrais. Uma comparação direta entre  $^{18}\text{F}$ -FDG PET e MRI também demonstrou melhor detecção com  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (97% *versus* 81%, respectivamente) (Davies et al, 1993). Dois outros estudos revelaram uma melhor detecção e delineamento da extensão tumoral com  $^{11}\text{C}$ -MET PET ou  $^{18}\text{F}$ -FDG PET quando comparado com CT.

Sumarizando, foram as seguintes as conclusões do relatório da HTAC (1999):

- ✓  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pode ser útil para aplicações em câncer cerebral, mas suas aplicações clínicas precisavam ainda ser melhor estabelecidas.

- ✓  $^{18}\text{F}$ -FDG PET parece não ser capaz de definir a histologia do tumor.
- ✓ Sugeria-se estudos adicionais são necessários para garantir que  $^{18}\text{F}$ -FDG PET tivesse valor para:
  - ✓ detecção de metástases dentro e fora do SNC;
  - ✓ diferenciação entre lesões malignas e benignas;
  - ✓ detecção de recorrência de doença em indivíduos que foram submetidos a radioterapia intensiva;
  - ✓ tumores pediátricos.
- ✓ Devido à relativa ausência de dados sobre outros radiotraçadores que não o  $^{18}\text{F}$ -FDG, novos estudos eram necessários para validar o uso da PET com estes elementos.

Por fim, esta Agência considerava que PET contribuía para o diagnóstico de um subgrupo selecionado de pacientes, especificamente quando usado para reavaliação tumoral cerebral onde existe uma questão sobre o efeito de massa devido a tumores necróticos *versus* tumores recorrentes.

A revisão da MSAC (2000) se baseou em 16 artigos que foram divididos em 2 grandes grupos. O primeiro grupo foi composto de estudos que examinaram o uso da PET em pacientes com suspeita de recorrência tumoral ou radionecrose. Neste grupo estavam incluídos 2 artigos que também forneceram alguma informação sobre o efeito da PET para a tomada de decisões (Deshmukh et al 1996, Olivero et al 1995).

O segundo grupo de artigos discutia o uso da PET para o estadiamento tumoral e, em geral, comparavam o metabolismo da glicose/captação de  $^{18}\text{F}$ -FDG com o estadiamento histológico convencional, com celularidade tumoral ou com presença de anaplasia em amostras histológicas. Estes estudos foram analisados mas não faziam parte da questão central avaliada na revisão sistemática proposta.

Os artigos que avaliaram a capacidade diagnóstica da PET para distinguir entre radionecrose e recorrência tumoral (grupo 1) variaram bastante em termos da metodologia empregada, assim como em relação à resolução da PET utilizada. A maioria deles descreveu a acurácia diagnóstica da PET, mas não de uma forma consistente, de maneira que a interpretação e comparação entre estudos se tornava um pouco difícil. Alguns artigos relataram sensibilidades e especificidades da PET, com ou sem informação sobre outras técnicas. Outros relatam a concordância entre PET e técnicas de imagem convencionais (Olivero et al 1995, Weber et al 1997); a

relação entre PET ou outras técnicas de imagem e a sobrevida de pacientes (Barker et al 1997); ou a incidência de recorrência tumoral (Glantz et al 1991).

O artigo de Bader et al (1999) examinou a capacidade diagnóstica da FDG-PET e tomografia de emissão de fóton único com iodometiltirosina (IMT-SPET) para distinguir entre recorrência tumoral e radionecrose ou lesões não-tumorais (n=30). Histopatologia foi utilizada com padrão-ouro em todos os pacientes. A sensibilidade de PET e SPET foi de 79% e 90%, respectivamente. Especificidade para as duas modalidades diagnósticas foi de 100%, mas só existiu um único caso de lesão não-tumoral devido à radionecrose, portanto apenas conclusões limitadas podem ser retiradas deste estudo. O trabalho de Stokkel et al (1999) identificou que PET com uma gamma-camera modificada teve menor sensibilidade que SPET (62% and 92%, respectivamente), ambas as técnicas com 100% de especificidade (n=16). Weber et al (1997) usaram histopatologia (ou seguimento clínico) como padrão-ouro para avaliação de PET e SPECT. Os resultados mostraram que PET teve sensibilidade de 63% e 95% para PET e IMT SPECT, respectivamente.

Dois artigos revisaram decisões clínicas que foram afetadas pelo uso de PET. Deshmukh et al (1996) revisaram retrospectivamente registros médicos de pacientes que foram submetidos a PET para tumores primários de cérebro entre Setembro de 1990 e Junho de 1992 (n=75). Os diferentes usos para PET podem ser categorizados da seguinte forma:

- ✓ Achados de FDG PET levaram a considerar nova terapia em 28 casos (31%), incluindo contribuição para decisão de iniciar quimioterapia em 19 casos (21%), além de indicar procedimentos cirúrgicos em 9 casos (10%).
- ✓ Achados de PET contribuíram para a decisão de não iniciar terapia agressiva em 53 casos (59%).
- ✓ Em 8 casos, a PET não mostrou benefício para decisão sobre terapêutica.
- ✓ Em 25 casos (28%), as decisões foram tomadas com base apenas em PET; em 64 casos (72%), a decisão foi sustentada por outra informação. Em geral, os autores relatam que “PET desempenhou um papel clínico valioso em 86 de 89 casos”.

Olivero et al (1995) apresentaram informação muito resumida sobre a utilidade da PET para distinguir tumor de outras doenças. Trinta e nove pacientes foram avaliados para tumores primários; em 5 deles, a PET ajudou para distinguir o tumor de outra doença e, em 2 casos, influenciou no tratamento.

Apesar do artigo de Deshmukh et al (1996) oferecer informação valiosa sobre o impacto potencial da PET para alterar o manejo clínico de pacientes com glioma, o impacto destas mudanças em desfechos do paciente, como morbidade, mortalidade e qualidade de vida, não está ainda claro e estudos com maior tempo de seguimento precisam ser realizados para prover este tipo de informação.

Os artigos do grupo 2 examinaram o uso da PET para estadiamento de tumores da glia e variaram bastante de qualidade metodológica. PET foi utilizada para avaliar o metabolismo da glicose ou captação de  $^{18}\text{F}$ -FDG, e comparada com o estadiamento histológico convencional, com celularidade tumoral ou com presença de anaplasia em amostras histológicas. A maior parte dos pacientes incluídos nestes estudos não eram pacientes do grupo de maior interesse; ao invés de terem suspeita de recorrência, eles eram geralmente pacientes no estágio de diagnóstico primário sem tratamento anterior e, portanto, sem radionecrose. Portanto, os resultados destes estudos não podiam ser generalizados para a população de pacientes de maior interesse desta revisão.

Di Chiro et al (1982) relataram correlação positiva entre a taxa de consumo de glicose e grau de malignidade de tumores cerebrais primários ( $p < 0.01$ ). Delbeke et al (1995) relataram acurácia diagnóstica da PET para detectar gliomas de alto grau, mas não descreveram os resultados para TC ou MRI. Goldman et al (1996) encontraram uma diferença estatisticamente significativa no grau metabólico (isto é, metabolismo da glicose medido por FDG) de amostras histológicas anaplásticas e não-anaplásticas ( $p = 0.001$ ). Resultados similares foram relatados por Lippitz et al (1996), que encontraram diferenças significativas no metabolismo da glicose entre tumores com alta e baixa celularidade ( $p < 0.01$ ) e entre tumores de diferentes graus de malignidade. Ao contrário destes relatos, Ishikawa et al (1993) encontraram que o consumo de glicose foi variável, sem correlação com a gradação tumoral. Existiram, entretanto, diferenças na sobrevivência entre pacientes nos grupos de consumo de glicose mais alto de consumo mais baixo, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significantes.

Woesler et al (1997), em um estudo prospectivo, relataram que a acurácia da PET superava a da IMT-SPET para o diagnóstico correto de lesões de alto grau (93% e 79%, respectivamente). PET e IMT-SPET demonstraram *performance* equivalente (89%) na detecção de lesões de baixo grau de malignidade. Entretanto, os autores concluíram que não existiram maiores diferenças entre PET e SPET em termos da avaliação do grau de malignidade.

Pareceu haver uma correlação entre metabolismo da glicose/captação de FDG, mensurado pela PET, e gradação tumoral, ou sobrevivência dos pacientes. A capacidade diagnóstica da PET para distinguir entre tumores de alto e baixo grau de malignidade pareceu ter sido melhor do que a de IMT-SPET. Entretanto, as implicações clínicas destes resultados não foram bem estabelecidas, de forma que uma conclusão definitiva sobre o lugar da PET para esta indicação não pode ser tomada com base nesta evidência.

O relatório da MSAC (2000) chegou às seguintes conclusões:

- ✓ O relatório da INAHTA (Adams et al 1999) concluiu que PET pode ser melhor que MRI para o diagnóstico diferencial de radionecrose *versus* tumor residual ou recorrente, mas não se mostrou superior a SPECT.
- ✓ A informação disponível é insuficiente para concluir que PET é superior a SPET/SPECT para a diferenciação entre radionecrose e recorrência tumoral.
- ✓ Apesar da existência de alguns relatos sobre o impacto da PET no manejo clínico de pacientes com glioma, pouco se conhece sobre mudanças em desfechos clínicos relevantes como morbidade, mortalidade e qualidade de vida. Ensaios de longa duração focalizando estes desfechos clínicos são necessários.
- ✓ Em relação ao uso da PET para outras indicações como o estadiamento tumoral, avaliação de gliomas de baixo grau para degeneração maligna e determinação de regiões hipermetabólicas previamente à cirurgia ou biópsia, é sugerido que uma revisão sistemática para estas indicações seja conduzida. Ainda que um breve exame da literatura sugira que o estadiamento tumoral possa ser melhor com PET do que com SPET, estas questões estavam fora do escopo da revisão clínica proposta e não foram, portanto, suficientemente avaliadas para que qualquer conclusão possa ser retirada em relação a outras indicações clínicas da PET.

A revisão da ICES (2001) não encontrou nenhum estudo, dentro dos critérios de qualidade exigidos, testando a eficácia da PET para distinguir glioma recorrente de radionecrose, para o planejamento da radioterapia ou para avaliar o impacto potencial da PET nos processos de cuidado de pacientes com glioma

A revisão da AHRQ (2004) avaliou 3 aspectos do uso da PET em câncer cerebral, abaixo listados juntamente com os resultados e considerações da referida Agência:

- ✓ *Performance diagnóstica da PET-FDG para guiar biópsia da lesão em pacientes com tumor cerebral recorrente e ressonância magnética (MRI) indeterminada, comparada a biópsia guiada por técnicas convencionais de imagem.*

Não foram encontrados estudos que buscassem avaliar a utilidade da PET para este tipo de aplicação.

- ✓ *Performance diagnóstica da PET-FDG na distinção entre recidiva tumoral e necrose devido à radiação em lesões cerebrais recorrentes, comparada às técnicas convencionais de imagem*

Para esta aplicação, sete estudos foram avaliados, dois deles (Olivero et al, 1995; Deshmukh et al, 1996) comentando sobre o impacto na escolha terapêutica, e 5 (Janus et al, 1992; Kahn, 1994; Stokkel et al, 1999; Bader et al, 1999; Barker et al, 1997) avaliando a acurácia diagnóstica da PET. A avaliação concluiu que distinguir recorrência de necrose pós-radiação parece ser a razão mais comum para usar PET no manuseio do tumor cerebral primário. Os resultados mostraram que a sensibilidade da PET variou entre 76% a 83% e a especificidade de 50% a 62%. Embora a especificidade possa não ser suficiente para confirmar recorrência (e afastar necrose), pode ser adequada para confirmar necrose de radiação e afastar recorrência.

A conclusão que a PET pode ser uma modalidade de valor é contrabalançada pelo resultado dos 3 estudos nos quais a PET tem características de operação semelhante aos estudos mais acessíveis como SPECT e SPET.

Um resumo contendo as estimativas de sensibilidade e especificidade dos estudos para esta aplicação incluídos na revisão da AHRQ (2004) encontra-se disposta na tabela abaixo:

**Tabela 35— AHRQ 2004 — Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET para distinção entre recidiva e radionecrose**

Estudo	Sensibilidade	Int. Confiança (95%)	Especificidade	Int. Confiança (95%)
Bader 1999 – PET	0.759	0.564-0.897	1.00	0.025-1.00
Janus 1993 – PET	0.833	0.515-0.979	0.625	0.245-0.915
Stokkel 1999 – PET	0.667	0.349-0.901	1.00	0.398-1.00
Kahn 1994 – PET	0.500	0.0676-0.932	0.800	0.519-0.957
Stokkel 1999 – SPET	1.00	0.735-1.00	1.00	0.398-1.00
Kahn 1994 – SPECT	0.500	0.0676-0.932	0.667	0.383-0.882

Obs.: Int. Confiança = Intervalo de confiança a 95%

Fonte: AHRQ, 2004, p. 46

- ✓ *Performance diagnóstica da PET-FDG + biópsia para a determinação inicial do grau de malignidade em pacientes com tumor cerebral primário quando o resultado da biópsia inicial foi glioma grau II/III indeterminado, comparada à biópsia isolada*

Para esta aplicação, 4 estudos foram avaliados, sendo que nenhum deles examinou a *performance* da PET em determinar o grau de tumores para pacientes com biópsia indeterminada (graus II/III). Quatro estudos tinham dados para pacientes com grau por biópsia definida; estes forneceram uma sensibilidade para tumores de alto grau variando de 69% a 100%, e especificidade de 57% a 100%. A avaliação concluiu que não se pode afirmar que a *performance* em pacientes com biópsia verdadeiramente indeterminada possa ser a mesma dos estudos revisados.

Um resumo contendo as estimativas de sensibilidade e especificidade dos estudos para esta aplicação incluídos na revisão da AHRQ (2004) encontra-se disposto na tabela abaixo:

**Tabela 36— AHRQ 2004— Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET para distinção entre gliomas de alto e baixo grau quando um novo tumor cerebral é considerado indeterminado pela biópsia**

Estudo	Sensibilidade	Int.Confiança (95%)	Especificidade	Int. Confiança (95%)
Delbeke 1995 – PET	1.00	0.832-1.00	0.667	0.410-0.867
Sasaki 1998 – PET	0.688	0.413-0.890	0.571	0.184-0.901
Meyer 2000 – PET	0.833	0.653-0.944	0.938	0.698-0.998
Kaschten 1998 – PET (>3VG)	0.867	0.595-0.983	0.615	0.406-0.798
Kaschten 1998 – PET (>=3VG)	0.867	0.595-0.983	0.615	0.406-0.798
Sasaki 1998 – MRI	0.688	0.413-0.890	1.00	0.590-1.00

Obs.: Int. Confiança = Intervalo de confiança a 95%

Fonte: AHRQ, 2004, p. 47.

A revisão da ECRI (2002) focalizou o uso da PET para distinção entre recidiva tumoral e radionecrose. Para fins de análise, os resultados dos estudos com FDG-PET e FDG-SPECT foram tratados em conjunto. Nove estudos foram utilizados nesta análise e apresentaram estimativas de sensibilidade variando de 40% a 100% e de especificidade variando de 22% a 100%. Um resumo das estimativas de sensibilidade e especificidade dos estudos para esta aplicação incluídos na revisão da ECRI (2002) encontra-se disposta abaixo:

**Tabela 37— ECRI 2002 –Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET para distinção entre recidiva tumoral e radiomnecrose**

Estudo	Ano	Modalidade	Tipo de tumor	VP	FN	FP	VN	Sensibilidade IC 95%	Especificidade IC 95%
Estudos com n≥10									
Thompson	2000	FDG PET	Vários	6	8	0	1	43% 11% - 77%	100% 20% - 100%
Stokkel	1999	FDG SPECT	Astrocitoma	5	4	0	4	56% 31% - 83%	100% 50% - 100%
Ricci	1998	FDG PET	Vários	19	3	7	2	86% 66% - 95%	22% 6% - 55%
Kahn	1994	FDG PET	Astrocitoma	12	3	2	2	80% 54% - 93%	50% 15% - 85%
Mogard	1994	FDG PET	Metástase	6	0	0	5	100% 60% - 100%	100% 56% - 100%
Valk	1988	FDG PET	Glioma	15	2	4	17	88% 65% - 97%	81% 60% - 92%
Estudos com n<10									
Kim	1992	FDG PET	Vários	2	3	1	2	40% 11% - 77%	67% 20% - 94%
Ogawa	1991	FDG PET	Vários	4	1	0	1	80% 37% - 96%	100% 20% - 100%
Patronas	1982	FDG PET	Astrocitoma	3	0	0	2	100% 43% - 100%	100% 33% - 100%

Obs.: VP – verdadeiro positivo; FN – falso negativo; FP – falso positivo; VN – verdadeiro negativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%

Fonte: ECRI, 2002, p. 23.

O relatório da ECRI (2002) chega a conclusão de que não existiam evidências suficientes para concluir que FDG-PET ou FDG-SPECT era melhor do que outras modalidades para o diagnóstico de tumor cerebral recorrente. Ressonância Magnética e a Tomografia Computadorizada são freqüentemente utilizadas para identificar regiões para serem, posteriormente, caracterizadas por PET ou SPECT, com estas desempenhando, então, um papel complementar na aplicação destas tecnologias.

### Conclusões

Tendo em vista estas avaliações, percebe-se que as principais aplicações potenciais da PET seriam:

- Diagnóstico inicial / Diferenciação entre tumor benigno e maligno
- Estadiamento tumoral
- Identificação de recorrência tumoral / metástases

- Distinção entre recidiva tumoral e radionecrose
- Avaliação da resposta ao tratamento

Em geral, as principais conclusões são de que:

- ✓ PET pode ser útil para aplicações em câncer cerebral, mas seus benefícios em aplicações clínicas ainda precisam ser estabelecidas.
- ✓ FDG PET parece não ser capaz de definir a histologia do tumor.
- ✓ Estudos adicionais são necessários para avaliar o papel da PET para detecção de metástases dentro e fora do SNC; estadiamento tumoral; diferenciação entre lesões malignas e benignas; detecção de recorrência de doença em indivíduos que foram submetidos à radioterapia intensiva e em tumores pediátricos; e determinação de regiões hipermetabólicas previamente à cirurgia ou biópsia.
- ✓ PET pode ser melhor que MRI para o diagnóstico diferencial de radionecrose *versus* tumor residual ou recorrente, mas a informação disponível é insuficiente para concluir que PET é superior a SPET/SPECT.
- ✓ Apesar da existência de alguns relatos sobre o impacto da PET no manejo clínico de pacientes com glioma, pouco se conhece sobre mudanças em desfechos clínicos relevantes como morbidade, mortalidade e qualidade de vida. Ensaios de longa duração focalizando estes desfechos clínicos são necessários.

## **Cabeça e Pescoço**

### **Aspectos Gerais**

Os dois tipos de câncer de cabeça e pescoço mais comuns são os de cavidade oral e laringe.

### **Cavidade Oral**

Este tipo de câncer não é dos mais freqüentes, representando menos de 5% do total da incidência no âmbito mundial, com as maiores taxas encontradas na Austrália e Canadá, principalmente em pacientes do sexo masculino, tabagista e etilista. No Brasil, ele assume importância por causa do câncer de lábio, uma vez que se trata de um país tropical que sustenta também em sua economia atividades rurais nas quais os trabalhadores ficam expostos de forma continuada à luz solar. O câncer de lábio é mais freqüente em pessoas brancas, e registra maior ocorrência no lábio inferior em relação ao superior. O câncer em outras regiões da boca acomete principalmente tabagistas e os riscos aumentam quando o tabagista é também alcoólatra.

Quando agrupamos todas as localizações do câncer de boca (lábio, língua, glândulas salivares maiores e menores, gengiva, assoalho da boca, mucosa da bochecha, vestibulo da boca, palato e úvula), para o sexo masculino, esta neoplasia figura entre os seis tumores mais incidentes em todos os Registros de Câncer por Base Populacional. Todas estas áreas apresentam drenagem linfática para o pescoço, sendo que a primeira estação de drenagem inclui os jugulo-digástricos, jugulo-omohioideos, submandibulares, e submentonianos. Linfonodos do segundo escalão de drenagem são os parotídeos, jugulares, e cervicais posteriores.

No sexo feminino, o câncer de boca não figura entre os tumores mais incidentes. Em alguns registros, as taxas de incidência do sexo masculino chegam a ser dez vezes maiores que para o sexo feminino. No sexo feminino, o câncer de boca é o quarto tumor mais registrado no Hospital do Câncer / RJ e na Fundação Pio XII / SP, sendo o quinto tumor mais freqüente no Hospital Aristides Maltez / BA, o sétimo no Instituto Ofir Loiola / PA, o oitavo no Hospital Araújo Jorge/GO e o nono no Hospital Erasto Gaertner/PR.

Um fato que nos chama atenção é o número crescente de pacientes que chegam aos serviços com a doença já em fase avançada. Uma avaliação preliminar dos dados do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital do Câncer/INCA mostra que aproximadamente 60% dos pacientes chegam ao hospital com o câncer de boca já nos estádios III e IV, cujo tratamento não será curativo.

A grande maioria dos cânceres da boca é do tipo carcinoma epidermóide, incluindo os queratinizantes e não queratinizantes e de graus bem, moderadamente e pouco diferenciados. Uma estimativa da incidência e mortalidade do câncer de cavidade oral para o ano de 2003 por Sexo e Região no Brasil encontra-se melhor detalhada na tabela abaixo.

**Tabela 38— Brasil, 2003 — Estimativa de Incidência e Morte por Câncer de Cavidade Oral segundo sexo e região**

Localização Primária Cavidade Oral	Estimativa dos Casos Novos				Estimativa dos Óbitos			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta
<b>Homens Região</b>								
Centro-Oeste	270	4,39	70	6,58	120	1,90	40	4,79
Nordeste	720	3,04	390	7,66	280	1,23	160	3,11
Norte	200	2,78	135	5,93	80	0,87	50	1,85
Sul	1.370	10,68	200	12,31	560	4,35	75	5,01
Sudeste	5.190	14,11	1.750	18,81	1.500	4,59	560	9,95
<b>TOTAL (consolidado)</b>	<b>7.750</b>	<b>8,93</b>	<b>2.545</b>	<b>13,25</b>	<b>2.540</b>	<b>3,13</b>	<b>885</b>	<b>4,59</b>
<b>Mulheres Região</b>								
Centro-Oeste	100	1,67	40	3,10	40	0,54	15	1,01
Nordeste	510	2,05	210	3,65	150	0,54	75	0,97
Norte	125	1,73	80	3,20	35	0,33	25	0,61
Sul	260	1,96	45	2,42	110	0,88	25	1,09
Sudeste	1.890	4,93	780	7,64	370	0,96	155	1,48
<b>TOTAL (consolidado)</b>	<b>2.885</b>	<b>3,22</b>	<b>1.155</b>	<b>5,42</b>	<b>705</b>	<b>0,75</b>	<b>295</b>	<b>1,19</b>

Fonte: INCA, 2003

### Câncer de Laringe

O câncer de laringe é um dos mais comuns a atingir a região da cabeça e pescoço, representando cerca de 25% dos tumores malignos que acometem esta área e 2% de todas as doenças malignas. Aproximadamente 2/3 desses tumores surgem na corda vocal verdadeira e 1/3 acometem a laringe supraglótica, ou seja, localizam-se acima das cordas vocais.

A maioria das lesões malignas da cavidade oral é ulcerada, vegetante ou infiltrante. Portanto, a confirmação diagnóstica é feita através de biópsia, com pinça saca-bocado, em ambiente ambulatorial sob anestesia local. Em lesões submucosas ou de difícil acesso pode-se realizar biópsias incisionais.

Como em todos os cânceres, também nos de cabeça e pescoço a avaliação da extensão da doença é mandatória para adequadas decisões acerca do tratamento. Em lesões de lábio ou cavidade oral que se aproximam da mandíbula fazem-se Raios X da mandíbula para avaliar se há comprometimento ósseo. Os Raios X de seios da

face devem ser utilizados em lesões de palato duro, mais infiltrantes, quando se deseja avaliar invasão óssea.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são exames de exceção, devendo ser usados para avaliação da extensão da lesão em casos em que o exame clínico não é suficiente, onde o tamanho do tumor ou o *status* de linfonodos cervicais determinarão à operabilidade ou a extensão da cirurgia a ser proposta. Rotineiramente, fazem-se raios-X de tórax com o intuito de estadiamento.

Os pacientes tratados por câncer de laringe são de alto risco para recorrência em dois a três anos. Recorrências após cinco anos são raras e geralmente representam novos tumores primários. O acompanhamento de perto destes pacientes é crucial para maximizar as chances de tratamento. Exame clínico cuidadoso e avaliação e repetição de qualquer estadiamento anormal estão incluídos no *follow-up*, além das considerações e precauções que devem ser tomadas por conta dos efeitos da toxicidade medicamentosa.

### **A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Cabeça e Pescoço**

O uso da PET foi analisada no câncer de cabeça e pescoço por 8 (oito) agências internacionais de Avaliação Tecnológica, concluindo um total de 12 (doze) estudos, a saber:

- ✓ VATAP – EUA em 1996 e 1998
- ✓ HTAC – EUA (1999)
- ✓ NHSRD- HTA – Inglaterra - 1999
- ✓ AETSA – Espanha em 2000;
- ✓ AHRQ / MEDICARE – EUA em 2000
- ✓ MSAC – Austrália em 2001(b)
- ✓ AETMIS – Canadá em 2001
- ✓ ICES – Canadá em 2001
- ✓ ICES – Canadá em maio e setembro de 2003 e janeiro de 2004

Este relatório agrupou as principais perguntas de cada estudo e distribuiu suas respostas por agência por ano de investigação. Há de se observar que algumas agências, que fazem estudos de atualização, vão mudando suas respostas conforme os novos estudos vão sendo realizados.

O foco das avaliações para o uso do PET foi voltado inicialmente para a detecção do tumor primário, anterior ao início do tratamento, e posteriormente os estudos tiveram seu foco voltado para a investigação da doença recorrente e também metastática.

As principais perguntas dos estudos relacionados ao uso da PET quanto aos tumores de Cabeça e Pescoço foram:

1. Valor da PET na investigação prévia ao início do tratamento definitivo e investigação da identificação do tumor primário.
2. Estadiamento inicial de linfonodo cervical e detecção de linfonodos metastáticos de carcinoma escamoso novamente diagnosticado.
3. Detecção de carcinoma escamoso recorrente e resposta terapêutica.
4. Impactos potenciais da PET nos processos dos cuidados do câncer.

Uma das Agências, a HTAC, em 1999, concluiu que os estudos analisados na sua revisão não dispunham de boa análise estatística e por isso, embora o exame pela PET parecesse ser útil, faltavam evidências que confirmassem as questões levantadas. É importante citar que as perguntas do estudo da HTAC são as mesmas descritas anteriormente. Da mesma forma, a agência NHSRD- HTA, no mesmo ano, concluiu seus estudos informando que, naquele estado do conhecimento, não havia na literatura evidências importantes que sugerissem ser a PET custo-efetiva no diagnóstico, prognóstico ou manuseio dos pacientes com câncer. Os poucos estudos existentes, até então eram retrospectivos. Não existiam, até aquele momento, estudos prospectivos de importância que analisassem o custo-efetividade ou que acrescentassem alguma coisa.

A seguir, estão descritos os principais resultados e conclusões das demais Agências de ATS, conforme a questão/indicação de cada estudo.

### **1. Valor da PET na investigação prévia ao início do tratamento definitivo**

As primeiras referências sobre essa indicação encontrados nessa pesquisa foram do VATAP em 1996 mas esta Agência não conseguiu localizar nenhum estudo do PET que preenchesse os critérios de medicina baseada em evidências para diagnóstico de tumores primários desconhecidos.

Dois anos após, a VATAP (VATAP, 1998) fez uma nova revisão sobre o assunto e 7 estudos adicionais (três deles sobre acurácia diagnóstica), que preenchiam os critérios de inclusão, foram identificados desde a revisão de 1996. Os estudos focavam, principalmente, na detecção de metástases ganglionares cervicais, em pacientes com malignidades de cabeça e pescoço já conhecidas; em diagnosticar recorrência e em monitorar a resposta ao tratamento. Quanto aos estudos de acurácia, apenas o de Lowe et al (1997) preenchia todos os critérios de medicina baseada em evidência para

os testes diagnósticos. Dois outros estudos tinham limitações metodológicas diversas, que afetavam a validade de seus resultados, sem estar claro se a PET era usada em adição ou como substituto de outras tecnologias de imagem. As estimativas de acurácia devem, portanto, necessitavam interpretadas com cautela e a Agência recomendou uma conduta expectante em relação ao uso da tecnologia.

De forma semelhante, a agência espanhola AETSA, em 2000, produziu um estudo sobre o PET com o mesmo foco em neoplasias de cabeça e pescoço e concluiu, na ocasião, que seriam necessários estudos controlados, prospectivos, cegos e multicêntricos para se definir a utilidade do PET, o que significava dizer que, com o conhecimento naquela época, não se poderia recomendar o seu uso rotineiro neste caso.

No mesmo ano, porém, a AHRQ / MEDICARE dos EUA fez um estudo sobre a utilidade da PET no câncer de cabeça e pescoço, que incluía o seu uso na investigação prévia ao início do tratamento definitivo e concluiu, diferente das Agências anteriormente mencionadas, que as evidências disponíveis eram suficientes para recomendar a tecnologia na identificação de tumor primário desconhecido que se apresentava com metástases para o pescoço. Dizia aquele relatório que, embora o acumulado de estudos tenha demonstrado taxa relativamente baixa de positivo verdadeiro (30%), era importante notar que isto representaria um benefício adicional da PET, desde que a avaliação inicial convencional tivesse sido negativa. O uso da PET representou um incremento de quase 1/3 dos pacientes, inicialmente negativos.

A agência canadense AETMIS, em 2001, reconheceu o uso da PET na identificação de tumores primários desconhecidos na presença de metástases do tecido linfático cervical.

Tendo o mesmo foco, o MSAC da Austrália, em 2001, concluiu que o uso da PET na investigação prévia antes do início do tratamento tinha uma alta acurácia diagnóstica na detecção da localização primária e do comprometimento linfonodal, em pacientes com diagnósticos recentes de carcinoma escamoso na cabeça e no nariz. Dizia seu relatório que a detecção dos sítios primários tinha o potencial de guiar mudanças no tratamento de pacientes, quando a doença era detectada nesse estágio. Não ficou claro para os pesquisadores da referida Agência, naquela ocasião, se a detecção desses locais primários da doença permitiria uma melhora no prognóstico no longo prazo. Contudo, pareceu ser a PET de valor na detecção de células escamosas ocultas em tumores primários, de pacientes diagnosticados com carcinoma escamoso metastático para linfonodos cervicais, particularmente onde outros métodos falharam

em identificar os tumores (a PET detectou aproximadamente 30% dos tumores primários, onde procedimentos convencionais falharam em identificar essa localização). Novamente, foi reiterado que conclusões sobre o papel da PET na avaliação ou predição da resposta do tratamento requeriam avaliações adicionais.

No ano seguinte (2001) e nos subseqüentes (2003 e 2004) foram realizadas revisões sistemáticas pela agência canadense ICES para avaliação do PET na investigação diagnóstica que antecede o início do tratamento. A primeira revisão de 2001 mostrou que este exame era superior à TC na avaliação pré e pós-operatória para carcinoma escamoso, sendo importante no estadiamento de linfonodos do pescoço se o resultado pudesse influenciar na terapia. Entretanto, na revisão de atualização do uso do PET em maio e setembro de 2003 e em janeiro de 2004, a mesma agência concluiu que o exame parecia ser superior à TC quanto à sensibilidade e especificidade, mas não era conclusivo se diminuiria a utilização de TC e MRI para investigação diagnóstica deste tumor.

## **2. Estadiamento inicial de linfonodo cervical e detecção de linfonodos metastáticos de carcinoma escamoso novamente diagnosticado**

Para este questionamento, o relatório do VATAP – EUA (1996) trouxe como resultados que alguns estudos preencheram parcialmente os critérios de medicina baseada em evidências para testes diagnósticos. Todavia, os estudos sugeriram que o PET era limitada na detecção de metástases cervicais sub-clínicas. Havia uma alta taxa de falsos positivos, o que parecia estar relacionado à atividade metabólica dos gânglios. Assim, as evidências demonstravam que o PET não era melhor para detecção do diagnóstico do que a TC, MRI ou biópsia de aspiração guiada por ultra-som.

No ano de 2000, o AHRQ / MEDICARE americano, fez um estudo onde dezessete trabalhos foram considerados e relataram melhora nas sensibilidades e especificidades globais tanto na comparação PET *versus* TC, quanto PET *versus* MRI. Aqueles pesquisadores concluíram, na ocasião, que o uso do PET deveria ser reembolsado na avaliação de linfonodos cervicais envolvidos na doença metastática.

Em 2001, o MSAC – AUSTRALIA concluiu que a PET para estadiamento inicial de linfonodo cervical e detecção de linfonodos metastáticos de carcinoma escamoso recém-diagnosticado, era comparável ou melhor que a TC, MRI ou a combinação de ambas, para esta finalidade. Além disso, o PET parecia oferecer informações adicionais na avaliação de complicações linfonodais em pacientes com diagnóstico recente, e estas informações pareciam ter o potencial de afetar o tratamento dos

pacientes. Ainda assim, não ficou claro se essas mudanças poderiam, em última instância, melhorar a saúde dos pacientes. Os principais dados comparando a PET com a TC, MRI para essa indicação encontram-se reproduzidos nas tabelas abaixo.

**Tabela 39— MSAC, 2001 (b) — Acurácia da PET na detecção de comprometimento ganglionar em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço recentemente diagnosticado**

Estudo	Nº	Denominador	Comparação	PET					Comparação				
				Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur
Braams et al., 1995	12 PET 12 MRI	Pacientes	MRI	100%	33%	82%	100%	83%	78%	33%	78%	33%	67%
	199 PET 199 MRI	Gânglios	MRI	91%	88%	48%	99%	89%	36%	94%	44%	92%	88%
Hannah et al., 2001	48 pts 41 PET 33 TC	Pacientes	TC	83%	94%	95%	81%	88%	81%	81%	81%	82%	82%
Myers et al., 1998	14 PET 9 TC	Pacientes	TC	57%	100%	100%	70%	77%	80%	75%	80%	75%	78%
	24 PET 17 TC	Dissecções	TC	78%	100%	100%	88%	92%	57%	90%	80%	75%	76%
Paulus et al., 1998	25 pts. 25 PET 25 TC	Pacientes	TC	50%	100%	100%	75%	80%	40%	100%	100%	71%	76%
Rege et al., 1994	34 pts 34 PET 33 MRI	Pacientes	MRI	100%	90%	88%	100%	94%	100%	85%	81%	100%	91%
Wong et al., 1997	16 pts. 16 PET 16 TC / MRI	Pacientes	TC / MRI	75%	100%	100%	50%	75%	75%	25%	73%	20%	56%

Legenda = Se — Sensibilidade; Esp — Especificidade; VPP — Valor preditivo positivo; VPN — Valor preditivo negativo; TC — Tomografia computadorizada; MRI — imagem por ressonância magnética; pts — pontos.

Fonte: Adaptado de MSAC, 2001 (b), p. 53.

**Tabela 40 — MSAC, 2001(b) — Acurácia da PET na detecção de comprometimento ganglionar em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço recentemente diagnosticado**

Estudo	Nº	Denominador	Comparação	PET					Comparação				
				Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur
Myers & Wax 1998	11 pts 19 PET 16 TC/MRI	Dissecções	TC/MRI	100%	100%			100%	43%	89%			69%
McGuirt et al., 1995	25 pts 27 PET 27 TC/MRI	Comprometimento homolateral	TC/MRI					82%					82%
Nowak et al., 1999	48 pts 136 PET 136 TC/MRI	Comprometimento homolateral	TC/MRI	80%	92%	80%	92%	88%	80%	91%	68%	91%	83%
Laubenbacher et al., 1995	17 pts 34 PET 34 MRI	Comprometimento homolateral	MRI	89%	100%	100%	89%	94%	72%	56%	65%	94%	65%
	17 pts 521 PET 521 MRI	Gânglios	MRI	90%	96%	80%	98%	95%	78%	71%	34%	95%	73%
Adams et al., 1998	60 pts. 1284 PET 1284 TC 1284 MRI	Gânglios	TC	90%	94%	58%	99%	93%	82%	85%	35%	98%	85%
			MRI						80%	79%	27%	98%	79%
Baillet et al., 1992	16 pts 203PET 203 TC/MRI	Gânglios	TC/MRI	71%	98%	80%	97%	96%	59%	98%	71%	96%	95%
Jabour et al., 1993	12 pts. 256 PET 256 MRI	Gânglios	MRI	74%	99%	89%	96%	95%	71%	98%	86%	96%	95%
Kau et al., 1999	70 pts. 106 PET 58 TC 63 MRI	Gânglios	TC	88%	94%	90%	93%	92%	65%	47%	40%	71%	53%
			MRI						88%	40%	51%	83%	60%
Benchaou et al., 1996	48 pts. 468 PET 468 TC	Grupos de Gânglios	TC	72%	99%	89%	89%	99%	67%	97%	74%	74%	95%

Legenda = Se — Sensibilidade; Esp — Especificidade; VPP — Valor preditivo positivo; VPN — Valor preditivo negativo; TC — Tomografia computadorizada; MRI — imagem por ressonância magnética; pts — pontos.

Obs.: Dados de acurácia do PET comparado a TC e MRI para detecção de linfonodo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço recentemente diagnosticado, quando outras medidas são usadas no denominador que não somente os pacientes

Fonte: Adaptado de MSAC, 2001 (b), p. 54.

Também datada de 2001, a revisão da agência canadense ICES mostrou que para esse questionamento, o PET era importante no estadiamento de linfonodos do pescoço desde que o resultado pudesse influenciar na terapia. Nas revisões subseqüentes de 2003 e 2004, o ICES concluiu que o PET parecia ser superior à TC quanto à sensibilidade e especificidade, mas não se podia afirmar que isso viria a diminuir a utilização de TC e MRI.

### 3. Detecção de carcinoma escamoso recorrente/ doença residual

Um dos grandes problemas que afligem na investigação do câncer de cabeça e pescoço é a questão da recorrência tumoral. Esta foi uma das questões analisadas para o uso do PET.

Na análise do VATAP – EUA em 1996, os estudos identificaram que os testes cegos de interpretação de resultados do PET, quando comparados com o CT nas mesmas condições, apresentavam a mesma especificidade e sensibilidade para identificar doença recorrente, isto é, não havia superioridade no método. Apenas um estudo, não cego, identificou que o PET era superior a MRI para identificar recorrência.

Dois anos depois, a revisão da mesma agência do Programa de Veteranos americano (VATAP, 1998) traz entre outros, o estudo de Lowe (1997) que preenche todos os critérios de medicina baseada em evidências para testes diagnósticos, e cujos dados sugerem uma boa acurácia da PET em distinguir resposta completa de doença residual. Em particular, os autores consideraram que a tecnologia seria particularmente útil naquelas situações onde problemas com amostras tissulares fossem mais prováveis de ocorrer, como difícil acesso, resultados de biopsia pós-terapia questionáveis ou aparência normal reepitelizada do local do tumor pós-tratamento. Os intervalos de confiança, contudo, foram muito amplos, em função do pequeno tamanho da amostra, e nenhum dado de comparação com outras tecnologias foi apresentado.

Ainda sobre este tema e na mesma revisão, Wong et al. (1997) avaliaram a PET prospectivamente na detecção tanto de recorrência local, quanto ganglionar, em 13 pacientes pós-tratamento. A PET mostrou maior sensibilidade em detectar recorrência na localização primária mas não foram apresentados dados comparativos. Para detectar recorrência ganglionar, a PET foi mais sensível que a TC e a MRI, igual ao exame clínico e teve especificidade superior tanto à imagem anatômica quanto ao exame clínico.

A agência espanhola AETSA em 2000, para a mesma questão, concluiu que no diagnóstico de recorrência, a sensibilidade do PET era similar à TC e MRI mas com especificidade superior; o número escasso de estudos e de pacientes, porém, não a permitia extrair conclusões definitivas. A Agência concluiu ainda que, para o câncer de cabeça e pescoço, seriam necessários estudos controlados, prospectivos, cegos e multicêntricos para se definir a utilidade do PET. Com o conhecimento naquele momento, não se podia recomendar o uso rotineiro do PET.

Nos Estados Unidos, os resultados da AHRQ / MEDICARE em 2000 mostraram que seis estudos pareciam apontar para uma relativa superioridade na sensibilidade / especificidade da PET, comparada com TC e/ou MRI. Quatro estudos adicionais apresentaram resultados neutros ou mistos. Um estudo relatou *performance* diagnóstica menos favorável para o PET, relativa ao TC, usando dados de recorrência

local e linfonodos. Baseados nestes dados, a Agência recomendou que o uso do PET deveria ser reembolsado para detecção do tumor recorrente ou residual.

Em 2001, o estudo da agência MSAC – Austrália mostrou resultados semelhantes, demonstrando que, na detecção de doenças residuais ou recorrentes, a PET apresentava alta sensibilidade e uma maior acurácia total, que parecia ser melhor que a TC, MRI ou a combinação deles (baseado em um pequeno número de pacientes). O alto valor negativo preditivo da PET, porém, sugeria que um *scan* PET negativo era provavelmente a representação verdadeira de ausência de doença. Este estudo demonstrou ainda que a PET parecia oferecer informações adicionais úteis na avaliação de doenças recorrentes e residuais e que estas informações tinham o potencial de afetar o tratamento do paciente. Altos valores negativos preditivos da PET sugeriam que terapias desnecessárias para doenças recorrentes poderiam ser evitadas em pacientes com exame negativo. Para finalizar, a MSAC concluiu que a PET tinha o potencial de permitir a introdução mais cedo do tratamento de doenças recorrentes (cirurgia, radioterapia e quimioterapia). Ainda não estava claro se estes tratamentos mais precoces melhoriam a saúde — sobrevida e qualidade de vida — dos pacientes. Alguns dados sobre a acurácia comparativa da PET presentes nessa revisão são reproduzidos na tabela abaixo.

**Tabela 41— MSAC, 2001 (b) — Acurácia da PET na detecção de carcinoma residual em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço**

Estudo	Nº	Denominador	Local	Comparação	PET					Comparação				
					Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur
Anzai et al., 1996	11 rec.	Pacientes	Qualquer	TC/MRI	88%	75%	88%	75%	83%	75%	50%	75%	50%	67%
Austin, Wong & Kim, 1995	10 rec.	Pacientes	Qualquer		67%	57%	40%	80%	60%					
Farber et al., 1999	28 rec.	Pacientes	Qualquer	TC/MRI	86%	93%	92%	87%	89%	71%	33%	55%	50%	54%
Fischbein et al., 1998	35 rec. 36 scans	Scans	Primário		100%	64%	64%	100%	78%					
			Ganglionar		93%	77%	72%	94%	83%					
Greven et al., 1997	31 rec 31 PET 23 TC	Pacientes	Primário	TC	80%	81%	81%	80%	81%	58%	100%	100%	69%	NR
Kao et al., 1998	36 rec	Pacientes	Primário	TC	100%	96%	92%	100%	97%	73%	88%	73%	88%	83%
Kim et al., 1998	18 rec.	Pacientes	Qualquer	TC/MRI	100%	67%	86%	100%	89%	92%	67%	85%	80%	83%
Lonneaux et al., 2000	44rec 32 rec tardias 12 rec. precoces	Pacientes	Qualquer	TC/MRI	96%	61%			81%	73%	50%			64%
					96%	90%			94%	90%	60%		75%	
					100%	25%			50%	24%	37%		33%	
Lowe et al., 2000	30 rec	Pacientes	Qualquer	Ex. Físico	100%	93%	94%	100%	97%	44%	100%	100%	61%	70%
				TC					38%	85%	75%	52%	58%	
Manolidis	29 tot	Pacientes.	Local	TC/MRI	94%	80%			91%	71%	66%		69%	

et al., 1998	22 rec. 22 PET 16 TC 14 MRI		Regional		89%	85%			86%	82%	NR			64%
Nowak et al., 1999	71 tot 30 rec. 26 PET 26 TC / MRI	Pacientes	Primário	TC/MRI	86%	75%	80%	82%	81%	57%	92%	89%	65%	73%
Paulus et al., 1998	38 tot 13 rec.	Pacientes	Local	TC	100%	83%			92%	71%	100%			85%
			Ganglionar		100%	80%			92%	75%	80%			77%
Rege et al., 1994	60 tot 19 rec. 17 PET 17 MRI	Pacientes	Qualquer	MRI	90%	100%	100%	88%	94%	70%	57%	70%	57%	65%
Ware et al., 2001	66 rec	Pacientes.	Extensão da doença	Av. Conv.	84%	87%	91%	74%	83%	56%	0%	45%	0%	3%
			Atividade da doença	Av. Conv.	87%	95%	97%	77%	89%	93%	0%	66%	0%	63%
Wong et al., 1997	54 tot 23 rec. 12 PET 12 TC / MRI	Pacientes	Ganglionar	TC/MRI	100%	100%				75%	80%			
				Av. Clin.						100%	60%			

Legenda = Se — Sensibilidade; Esp — Especificidade; VPP — Valor preditivo positivo; VPN — Valor preditivo negativo; TC — Tomografia computadorizada; MRI — imagem por ressonância magnética; Av. Clin — Avaliação Clínica; Av. Conv. — Avaliação convencional

Fonte: Adaptado de MSAC, 2001 (b), p. 60.

De forma semelhante, a detecção de tumores recorrentes ou residuais e a diferenciação do tecido pós-operatório foi um dos usos reconhecidos pela agência AETMIS em 2001.

Ainda no mesmo tema, a revisão do ICES em 2001 sugeriu que a PET na detecção de carcinoma recorrente deveria ser utilizada somente se o resultado viesse influenciar na terapia. Entretanto, os estudos de atualização da mesma agência em 2003 e 2004 mostraram que em relação à detecção de carcinoma recorrente, a PET estava indicada se os métodos convencionais são inconclusivos e se a recorrência puder ser curada por uma terapia subsequente definitiva.

#### 4. Impactos potenciais da PET nos processos dos cuidados do câncer de cabeça e pescoço

Neste aspecto, o MSAC – AUSTRALIA – 2000 demonstrou que a detecção de locais primários pela PET tinha o potencial de guiar mudanças no tratamento de pacientes onde essas doenças eram detectadas nesse estágio. Não estava claro, entretanto, se essa detecção permitia melhorias no prognóstico em saúde no longo prazo.

Além disso, as conclusões do ICES em 2001 mostram que a PET é superior à TC na avaliação pré e pós-operatória para carcinoma escamoso. As atualizações da mesma agência em 2003 e 2004 confirmam estes resultados, inclusive quanto a superioridade

da PET à TC em relação a sensibilidade e especificidade, mas não é conclusivo se o uso deste exame viria a diminuir a utilização de TC e MRI.

## **Conclusões**

A revisão feita pela Agência AHRQ americana (2000) sugeriu que havia evidências para indicação do uso do PET na identificação do tumor primário. Os estudos da Agência Canadense ICES, mais recentemente, indicaram o uso da PET apenas na detecção do carcinoma recorrente em que os métodos convencionais fossem inconclusivos e em que a recorrência pudesse ser curada por uma terapia subsequente definitiva.

Entretanto, os estudos e revisões das agências VATAP (1996), VATAP (1998), HTAC 1999, AETSA (2000), MSAC (2000) concluíram que não existiam suficientes evidências que comprovassem a superioridade do PET para diagnóstico e/ou acompanhamento de tumores da cabeça e pescoço, quando cotejado com os métodos alternativos já disponíveis. O papel da PET na avaliação ou predição da resposta do tratamento também parece requerer avaliações adicionais.

## **Câncer de Esôfago**

### **Aspectos Gerais**

Há mais de 1000 anos o tumor de esôfago vêm sendo reconhecido como causador de morte. Existem marcantes variações geográficas na incidência e tipo histológico do câncer de esôfago. Este tipo de câncer apresenta uma alta taxa de incidência em países como a China, Japão, Cingapura e Porto Rico.

No Brasil, consta entre os dez cânceres mais incidentes, segundo dados obtidos dos Registros de Base Populacional existentes, e em 2000 foi o sexto tipo mais mortal, com 5.307 óbitos (INCA, 2003). De acordo com as Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, publicadas anualmente por este Instituto, o câncer de esôfago deverá atingir 8.895 pessoas (6.775 homens e 2.120 mulheres) e causar 5.595 mortes em 2003.

O principal tipo de câncer de esôfago é o de carcinoma de célula escamosa (também chamado de epidermóide) e o adenocarcinoma, com o carcinoma anaplásico, o adenoescamoso e o carcinosarcoma sendo variantes histológicas incomuns (Storey 1999).

O esôfago é anatomicamente dividido em três porções e a proporção de tumores de células escamosas nas diferentes localizações são: 10-15% no terço proximal; 50-60% no terço médio e 30-35% no terço distal (Schrumpp et al. 2001; Heitmiller et al. 2000). Para os adenocarcinomas, cerca de 4% ocorrem no terço proximal, 18% no terço médio e 67% no distal (Heitmiller et al. 2000).

A incidência de câncer esofageano vem crescendo nas últimas décadas, coincidente com uma mudança no tipo histológico do tumor e na sua localização primária (Blot & McLaughlin 1999). Em diversos países, enquanto a incidência do carcinoma de células escamosas tem permanecido relativamente constante no tempo, a de adenocarcinoma tem se elevado, principalmente em homens. A razão para este aumento não é clara. Não há informações sobre se isso também vem ocorrendo em nosso meio.

Este tipo de câncer é mais incidente a partir dos 40 anos e está associado ao alto consumo de bebidas alcólicas e de produtos derivados do tabaco (tabagismo). O consumo excessivo do álcool e o hábito de fumar isoladamente aumentam o risco de desenvolver o câncer de esôfago e, quando associados, multiplicam-no. Uma dieta pobre em vitaminas, assim como a ingestão de compostos ricos em nitrato, contribuem para esse estímulo. Outras condições que podem ser predisponentes para uma maior incidência deste tumor são a tílose, a acalasia, o megaesôfago, o esôfago de Barrett, lesões cáusticas no esôfago, injúria cáustica, divertículos, síndromes de Plummer-Vinson e Paterson-Kelly (deficiência de ferro, glossite, queilose, esplenomegalia e varizes esofagianas), agentes infecciosos diversos (principalmente, papiloma vírus) e história familiar deste tipo de câncer.

O rastreamento precoce em pacientes assintomáticos não apresenta relação custo-benefício satisfatória, ficando reservado para os casos que apresentem fatores predisponentes associados à ingestão exacerbada de álcool e/ou fumo.

Raramente, pacientes com câncer esofagiano são diagnosticados em um estágio precoce da doença. Cerca de 90% dos casos apresentam-se com disfagia ou perda de peso e usualmente já com doença localmente avançada ou metastática. A disfagia surge quando o tumor interrompe a deglutição devido a obstrução mecânica; estes tumores também podem causar constrição circunferencial da luz do esôfago.

Embora a coleta de secreção no interior do esôfago por meio de uma sonda seja considerado o meio mais barato, mais cômodo para o paciente e com bons resultados, no nosso meio a endoscopia digestiva alta (biópsia + lavado) e o exame radiológico com ingestão do bário são os métodos utilizados para o diagnóstico.

A principal causa de morte em pacientes com câncer de esôfago, ao contrário de outros tumores do trato gastrointestinal, não é a metástase hematogênica distante, e sim a recorrência local, em quase 80% dos pacientes (Isono et al, 1982).

Cirurgia é o tratamento inicial padrão para o estágio precoce (I e II) da doença e pode ser curativa. Doença localmente avançada (estádio III) pode também ser tratada com radioterapia e quimioterapia combinadas. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam-se no estágio IV, onde a cirurgia com finalidade curativa não mais se aplica; radioterapia paliativa é a opção de tratamento mais apropriada nessa situação.

Desse modo, como em outros tipos de cânceres, o acurado estadiamento dos cânceres esofágicos é necessário para identificar os pacientes que são prováveis de se beneficiar com intervenção cirúrgica. Técnicas de imagem convencionais usadas para este estadiamento incluem TC de tórax e abdome, cintigrafia óssea, ultra-som endoscópico e, algumas vezes, MRI. Embora estas técnicas combinadas identifiquem acuradamente doença metastática em 70 a 9% dos pacientes, doença avançada é encontrada na cirurgia em um número substancial de pacientes.

Embora a taxa de sobrevida total em 5 anos deste câncer oscile em torno de 5%, o manuseio do paciente pode ser bastante melhorado por técnicas diagnósticas que indiquem a extensão da doença, selecionando aqueles com doença limitada ao órgão e potencialmente ressecável e, portanto, candidatos à cirurgia.

### **A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Esôfago**

Quatro agências de ATS avaliaram o uso da PET no câncer de esôfago – HTAC em 1999, AHRQ em 2000, MSAC em 2001 e Blue Cross/Blue Shield em 2002 — e os detalhes sobre estas revisões encontram-se dispostos na tabela abaixo e nos parágrafos subsequentes.

**Tabela 42 — Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Esôfago**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos completos	Foco	Indicações da PET
AHRQ 2000	1997-2000	Medline Biosis	Revisão sistemática Painel de especialistas	8	Capacidade diagnóstica Efeitos nos resultados em saúde	Estadiamento pré-cirúrgico Monitoramento da resposta ao tratamento
MSAC 2001	1996-2000	Medline National Library of Medicine Databases Health STAR HSRPROj HSTAT DIRLINE CINAHL AMI Biological Abstracts Current Contents EMBASE Cochrane Library ISTAHC Online database NHS databases DARE EED HTA	Revisão sistemática	12	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde	Avaliação de tumor primário Estadiamento pré-tratamento Detecção de doença recorrente Monitoramento resposta ao tratamento
Blue Cross / 2002	até março 2002	Medline Current Contents	Revisão sistemática	16	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde	Estadiamento Avaliação de prognóstico Monitoramento resposta ao tratamento
HTAC 1999	1999	Medline HSTAT	Revisão de literatura	2	Capacidade diagnóstica	Estadiamento

A HTAC realizou em 1999 uma pequena revisão sobre o papel da PET no câncer esofágico, que identificou apenas dois estudos: Block et al, 1997 e Luketich et al, 1997. O primeiro estudo concluiu que, para este tipo de câncer, a PET melhorava o estadiamento e facilitava a seleção de pacientes para intervenção cirúrgica, por detectar metástases não encontradas com a TC sozinha. O de Luketich, também sobre estadiamento, comparou a PET com TC, USE e cintigrafia óssea, e concluiu que, comparado aos métodos convencionais acima citados, esta tecnologia de imagem melhorava a capacidade de detectar metástases a distância e podia facilitar o planejamento terapêutico em até 20% dos pacientes com achados negativos pelos demais métodos mencionados. A partir desses resultados, a Agência considerou que a PET-FDG podia ser de valor no estadiamento do câncer esofágico, mas que as

evidências eram ainda bastante limitadas devido ao pequeno número de indivíduos participantes nos estudos e à ausência de testes adicionais.

No ano seguinte de 2000, a AHRQ realizou uma avaliação do papel da PET no câncer esofágico, com vistas a subsidiar as decisões do Medicare quanto à inclusão da cobertura do procedimento com esta tecnologia nas suas tabelas de reembolso.

Três estudos (Kole et al. 1998, Luketich et al. 1999, Flame net al. 2000) compararam a capacidade da TC de detectar metástases à distância *versus* a PET-FDG. O estudo de Kole combinou fatores para ressecabilidade total, demonstrando uma acurácia de 65% para a TC *versus* 88% para o PET ( $p=0.04$ , usando teste de McNemar), mas sem menção aos valores de sensibilidade e especificidade. O estudo de Luketich demonstrou sensibilidade de 69% e especificidade de 93% para a PET *versus* 46% e 74%, respectivamente, para a TC. O estudo de Flamen corroborou esta tendência favorável, relatando sensibilidade / especificidade para a PET de 74% e 90% em detectar doença em estágio IV, *versus* 47% e 78%, respectivamente, para TC mais US.

Quatro estudos (Flanagan et al. 1997, Block et al. 1997, Luketich et al. 1997, Choi et al. 2000) apresentaram dados de avaliação dos nódulos linfáticos e houve *performance* pelo menos comparável entre a imagem convencional e PET.

Sobre mudanças no manuseio clínico-terapêutico, os estudos de Yeung *et al.* 1999 e Flanagan mostraram alterações na conduta decorrentes do uso da PET em 14% e 17%, respectivamente. Luketich *et al.* 1999, usando análise de sobrevida de Kaplan-Meier, demonstraram que pacientes com doença local nos exames PET tinham uma sobrevida de 30 meses de 60% *versus* uma sobrevida de 20%, para aqueles onde esta tecnologia diagnosticava metástases à distância. Estes achados sugeriram que o uso da PET poderia ter um efeito positivo nos resultados em saúde.

Por fim, sobre o valor da PET no monitoramento da resposta ao tratamento, os dados foram muito limitados. Um único estudo voltou-se para esta indicação (Yeung *et al.* 1999), com a PET apresentando uma *performance* superior em relação a TC (sensibilidade de 80% e especificidade de 90% *versus*, respectivamente, 68% e 81%).

O relatório da AHRQ concluiu que existiam evidências para recomendar o uso do PET no estadiamento pré-cirúrgico do câncer de esôfago e, embora mais fracos, indícios que sugeriam utilidade desta tecnologia para o monitoramento da resposta ao tratamento.

Em 2001, MSAC — também tendo como motivação decisões de cobertura pelo Medicare australiano — reviu o uso da PET para 4 indicações no câncer esofágico: (1)

avaliação de tumor primário; (2) estadiamento pré-tratamento (ganglionar local e à distância); (3) impacto da PET no manuseio clínico, e (4) impacto da PET nos resultados finais em saúde (MSAC, 2001 a).

Sobre o uso da PET nas avaliações de tumores primários, embora os estudos tivessem mostrado uma alta sensibilidade da tecnologia em identificar tumores primários (de 98 a 100%), esta sensibilidade dependia do estágio-T (tamanho) do tumor. Lesões em estágio muito precoce (T1<sup>24</sup>) foram detectadas com uma sensibilidade de apenas 38%, comparada a 100% para pacientes com lesões T2-T4<sup>25</sup>. Desse modo, embora a PET pudesse detectar presença de tumor primário com alto grau de acurácia, ela não pareceu ser útil para determinar o estágio do tumor, porque sua capacidade de definir planos tissulares em relação a outras estruturas é limitada quando comparada a imagens anatômicas.

Em relação ao estadiamento pré-tratamento, a PET pareceu ter uma acurácia diagnóstica comparável a TC na detecção de envolvimento ganglionar. Sensibilidade foi similar ou algo superior para a PET, mas os resultados variaram grandemente entre os estudos. PET foi mais acurada que a TC em detectar metástases distantes, particularmente em termos de uma maior sensibilidade que a TC, USE e TC mais USE. Não ficou claro, contudo, quanto mais metástases distantes detectadas pela PET foram localizadas dentro da área examinada pelo TC, dado que a primeira mapeia todo o corpo e a outra (TC) trabalha por cortes anatômicos localizados.

Sobre o impacto da PET no manuseio clínico, a revisão da MSAC considerou que os estudos sugeriram que a tecnologia fornecia informações úteis adicionais em relação a TC e que estas tinham o potencial de alterar o manuseio dos pacientes. Pacientes com doença localizada podiam ser manuseados por cirurgia ou quimio e radioterapia com intenção curativa. O principal valor potencial da PET estaria na detecção de metástases distantes não documentadas; para estes pacientes, os objetivos do tratamento poderiam mudar de curativos para paliativos. Por fim, nenhum estudo examinado por esta revisão relatava sobre o impacto da PET nos resultados finais para os doentes.

A última revisão analisada foi a da Blue Cross, de 2002, também para um amplo espectro de indicações de câncer esofágico que incluía: estadiamento, avaliação de resposta ao tratamento, e impactos no manuseio clínico e nos resultados finais em saúde.

---

<sup>24</sup> T1 - tumor invade lâmina própria ou submucosa.

<sup>25</sup> T2 — tumor invade camada muscular; T3 — Tumor invade adventícia; T4 — Tumor invade estruturas adjacentes.

Nove estudos abordados nesta revisão trataram de estadiamento de gânglios linfáticos locoregionais, com um total de 345 pacientes e estimativas de *performance* muito variáveis entre os vários trabalhos. Foi feita uma meta-análise que mostrou que estimativa de sensibilidade para PET de 51% (IC de 95% - 31-70%) e de 42% (IC de 95% - 25-61%); para a especificidade, as estimativas foram, respectivamente para PET e TC, 89% (IC de 95% - 81-94%) e 87% (IC de 95% - 67-96%). As estimativas têm intervalos de confiança muito amplos e que se sobrepõem. Dado a estes e outros problemas metodológicos, as evidências disponíveis sobre o uso da PET no estadiamento nodal loco-regional foram consideradas por esta agência como inadequadas para suportar conclusões sobre a performance da tecnologia.

Embora os estudos sobre detecção de metástases distantes tenham sugerido uma melhor *performance* diagnóstica da PET sobre a TC, o corpo de evidências disponível foi pequeno e os estudos possuíam vários problemas de qualidade metodológica. Também em relação a possibilidade da PET prever a sobrevida, o mesmo se repete: embora os trabalhos examinados sugerissem um melhor resultado para a PET, estudos usando técnicas de análise multivariada e outros potenciais fatores prognósticos não foram identificados, de modo que não ficou claro para a Blue Cross se a PET era um significativo preditor independente da sobrevida.

Por fim, na avaliação da resposta ao tratamento, apenas um único e pequeno estudo de 14 pacientes foi arrolado. Embora a PET tenha encontrado evidência de resposta à terapêutica não mostrada pela TC, os dados foram insuficientes para permitir conclusões sobre o valor da tecnologia na avaliação da resposta ao tratamento. Também não pode ser avaliado se o uso da PET melhorava os resultados em saúde.

Em decorrência do acima exposto, a Agência concluiu que, para nenhuma das indicações de uso acima mencionadas, a PET cumpria seus critérios estabelecidos para indicar cobertura do procedimento a seus segurados.

### **Conclusões:**

Das quatro revisões levantadas e examinadas, o uso da PET parece ter potencial valor no estadiamento do câncer esofágico, sobretudo aquele relativo à detecção de metástases à distância. Apenas uma agência — AHRQ — considerou que essas evidências eram suficientes para recomendar seu uso mais regular e sua inclusão nos pacotes de reembolso dos financiadores das ações de saúde. As demais compartilharam de uma visão mais conservadora e sugeriram novos estudos para confirmar esse valor aparentemente maior. Quanto a efeitos no manuseio diagnóstico e, sobretudo, nos

resultados finais em saúde, todas foram unânimes em se manter numa posição de expectativa, aguardando o acúmulo de novos estudos e evidências.

## **Câncer de Estômago e Gastro-esofágico**

### **Aspectos Gerais**

Até 1988, o câncer do estômago era a maior causa mundial de morte por câncer. Apesar da diminuição da incidência do câncer gástrico nos últimos 60 anos, em especial nos Estados Unidos, Inglaterra e em outros países mais desenvolvidos, tem-se notado um aumento na incidência do câncer da parte proximal do estômago (transição esôfago-gástrica), chegando a ser endêmica em algumas regiões como no Japão (onde a incidência chega a 780 casos por 100.000 habitantes), parte da Europa e América do Sul, principalmente Chile e Costa Rica.

No Brasil, segundo as Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, publicadas pelo INCA, estão previstos 20.640 novos casos de câncer de estômago para o ano de 2003, no Brasil. O câncer de estômago será o quinto tipo de câncer mais mortal, com a previsão de 11.145 óbitos.

O câncer do estômago é mais comum nos homens, iniciando na faixa etária dos 40 anos e aumentando gradativamente, com o pico de incidência na sétima década de vida, sendo um pouco mais precoce nas mulheres.

A dieta e os fatores ambientais estão fortemente relacionados com o câncer gástrico, sendo que existe uma forma relacionada com etiologia genética. A forma epidêmica do câncer gástrico evolui de lesões pré-cancerosas como a gastrite atrófica e a metaplasia intestinal. Segundo alguns autores, infecção associada pelo *Helicobacter pylori* e uma dieta rica em nitritos estimulam as lesões pré-cancerosas a progredir para o câncer. A forma endêmica está mais presente nas mulheres e jovens, não estando relacionada com as lesões pré-cancerosas e sim com a ocorrência familiar (tipo sangüíneo A) sugestiva de uma etiologia genética.

Estudos têm demonstrado a diminuição do risco para o câncer com a ingestão de vegetais crus (não cozidos), frutas cítricas e alimentos ricos em fibras. Já o aumento do risco pode ser notado na ingestão pobre de vitaminas A e C, carnes e peixes salgados, alto consumo de nitrato e baixo consumo de proteínas e gordura. Outros fatores são os ambientais como: má conservação dos alimentos (defumados / ausência de refrigeração), água de poço (alta concentração de nitrato), além do hábito de fumar e ingestão de bebidas alcólicas.

O diagnóstico geralmente é tardio devido a sintomatologia vaga e inespecífica relacionada com câncer gástrico inicial. A perda de peso é um sinal muito importante, o desconforto abdominal é um sintoma freqüentemente pouco valorizado pelo médico e pelo paciente, principalmente quando é persistente ou freqüente. Outros sintomas são: anorexia, fadiga, plenitude gástrica, náuseas e vômitos. Sinais relacionados com a doença avançada (câncer penetrando além da submucosa) incluem massa palpável na parte superior do abdome, hepatomegalia e presença de gânglio na região supraclavicular esquerda. A anemia está presente nos pacientes com sangramento, ocorrendo em um terço dos pacientes e caracterizando uma lesão avançada. (Storey 1999)

O rastreamento precoce das massas abdominais para detecção inicial do câncer está indicado apenas nas áreas com elevados índices de incidência e de mortalidade, como no Japão. Os exames utilizados são a endoscopia digestiva alta e exame radiológico contrastado. Esses métodos diminuem consideravelmente o índice de mortalidade, uma vez que ampliam o número de detecções de lesões precoces, aumentando a possibilidade de cura.

Após o diagnóstico, o estadiamento dos pacientes com câncer gástrico e de junção gastro-esofágica inclui TC de torax, abdome e pelve, para detectar metástases pulmonares e hepáticas. Infelizmente, linfadenopatia pode não ser facilmente detectada e proximidade radiológica a estruturas vitais pode ser interpretada como envolvimento maligno inoperável. Ultrassom endoscópico pode ser útil para estagiar doença local. O papel da MRI não está claro. Laparoscopia é um procedimento de estadiamento importante, na medida em que cerca de 25% de pacientes que poderiam ser considerados para ressecção curativa baseados em imagens anatômicas podem ser excluídos pela detecção laparoscópica de doença metastática hepática ou peritoneal (Storey, 1999). O prognóstico está diretamente relacionado ao estadio na apresentação e a extensão da doença pode determinar as opções de tratamento.

Como um todo, o prognóstico para pacientes como adenocarcinoma gástrico é ruim, devido principalmente a grande proporção destes que se apresenta com doença irressuscável, metastática ou ressecável mas avançada. Doença em estágio precoce representa apenas cerca de 10% de todos os casos diagnosticados na maioria dos países ocidentais (Storey, 1999). Em pacientes com doença inicial (envolvendo apenas mucosa ou submucosa), a taxa de cura é de 80 a 90% se os linfonodos estão envolvidos. Em pacientes com quadros mais avançados, as taxas de sobrevivência de 5 anos variam de próximo a zero, para aqueles com doença disseminada, a 50% para

aqueles pacientes com carcinomas gástricos distais confinados a doença regional ressecável.

### A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer Gástrico e de Junção Gastro-esofágica

Apenas uma agência de ATS dedicou-se a examinar o uso da PET nesta localização: a MSAC da Austrália em 2001 (MSAC, 2001a). Detalhes desta revisão encontram-se dispostos na tabela abaixo e nos parágrafos subsequentes.

**Tabela 43— Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Estômago e Junção Gastro-esofágica**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos completos	Foco	Indicações da PET
MSAC 2001	1996-2000	Medline National Library of Medicine Databases Health STAR HSRProj HSTAT DIRLINE CINAHL AMI Biological Abstracts Current Contents EMBASE Cochrane Library ISTAH Online database NHS databases DARE EED HTA	Revisão sistemática	4	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados em saúde	Estadiamento pré-tratamento Avaliação de resposta ao tratamento

A área primária de interesse da revisão da MSAC foi o uso da PET no estadiamento da doença prévio à instituição de tratamento, para determinar a possibilidade de cirurgia e/ou outras terapias complementares. Outra indicação sob investigação foi o uso da tecnologia no reestadiamento pós-tratamento.

Quatro estudos foram encontrados que preenchem os critérios de inclusão da Agência, todos sobre estadiamento inicial. Nenhum artigo relatava apenas pacientes com câncer gástrico ou de junção gastro-esofágica, mas um *mix* de pacientes com estas neoplasias e outros com câncer esofágico. Em três dos trabalhos, foi possível extrair informação que especificamente relacionava-se aos cânceres tratado nesta seção (Block et al, 1997; Kole et al., 1998; McAteer et al. 1999).

O estudo de Block et al (1997) focalizou a validade do PET no estadiamento da doença e na identificação de comprometimento de metástases nos linfonodos locais

ou regionais. Na detecção de envolvimento de nódulos adjacentes, tanto a PET quanto a TC tiveram uma sensibilidade de 40%. A PET teve uma melhor especificidade e acurácia sobre a TC (86% *versus* 71% e 59% *versus* 53%, respectivamente). Os valores preditivo positivo e negativo para a PET foram maiores que para TC: 80 e 50%, respectivamente para PET e 67% e 45%, respectivamente, para TC. Tanto uma quanto outra tecnologia tiveram *performance* muito ruim na detecção de metástases ganglionares não adjacentes.

Os resumos sobre acurácia referentes a estes estudos e indicações encontram-se dispostos nas duas tabelas abaixo.

**Tabela 44— Avaliação da PET no estadiamento ganglionar no Câncer Gástrico e de Junção Gastro-esofágica**

Estudo	Nº	PET					TC					USE			USE+TC			
		Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	Acur	Se	Esp	Acur	
Block et al. 1997 Gânglios adjacentes Gânglios não adjacentes	58																	
	17	40%	86%	80%	50%	59%	40%	71%	67%	45%	53%							
	17	0%	100%	0%	82%	82%	0%	100%	0%	82%	82%							
Flamen et al. 2000 Gânglios locais Gânglios regionais Todos	74																	
	39	33%	89%			59%	0%	100%			45%	81%	67%	74%	62%	67%	64%	
	39	43%	98%			88%	33%	95%			84%	50%	91%	87%	48%	90%	82%	
	39	39%	97%			83%	22%	96%			78%	63%	88%	85%	54%	90%	82%	
Kole et al. 1998	2600,0%	92,0%	88,0%	92,0%	98,0%	90,0%	38,0%	100,0%	100,0%	50,0%	62,0%							

Obs.: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo; Acur = Acurácia; TC = Tomografia Computadoriza; USE = Ultra-som endoscópico

Fonte: MSAC, 2001(a), p. 68.

**Tabela 45— Avaliação da PET no estadiamento à distância ou doença em estágio IV no Câncer Gástrico e de Junção Gastro-esofágica**

Estudo	Nº	PET					TC					USE			USE+TC			
		Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	Acur	Se	Esp	Acur	
Flamen et al. 2000 Detecção de doença em estágio IV	74	74,0%	90,0%			82,0%	41,0%	83,0%			64,0%	47,0%	94,0%	71,0%	47,0%	78,0%	64,0%	
Kole et al. 1998 Metástases distantes	26 (13 com metast)	100,0%	89,0%	50,0%	100,0%	90,0%	0,0%	95,0%	0,0%	90,0%	86,0%							

Obs.: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo; Acur = Acurácia; TC = Tomografia Computadoriza; USE = Ultra-som endoscópico

Fonte: MSAC, 2001(a), p. 69.

As conclusões deste relatório apontaram que a PET tinha uma acurácia superior a da TC e da USE (isoladas ou combinadas), no diagnóstico de tumores em estágio IV e, também, que a acurácia era superior a TC para determinar a ressecabilidade/não ressecabilidade das lesões, podendo evitar intervenções cirúrgicas inapropriadas. Para detecção de envolvimento ganglionar, contudo, as duas tecnologias tinham acurácia similar.

### **Conclusões:**

A única revisão sobre o assunto não indica o uso rotineiro de PET para as neoplasias gástricas e de junção gastro-esofágica.

## **Câncer de Ovário**

### **Aspectos Gerais**

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer dos EUA, as neoplasias ovarianas respondem por cerca de 4% de todos os cânceres em mulheres e são a quinta causa de morte por câncer neste sexo. A mesma Sociedade estima que, em 2004, surgirão 25.580 novos casos naquele país e 16.090 mortes. Além disso, as taxas de mortalidade não mudaram muito nos últimos 50 anos, a despeito dos progressos ocorridos em seu tratamento, em parte pelo seu diagnóstico tardio (National Cancer Institute, 2004<sup>26</sup>).

No Brasil, as recentes estatísticas sobre incidência e mortalidade por câncer no Brasil liberadas pelo MS e INCA não registram esta neoplasia entre os dez principais cânceres que ocorrem entre mulheres brasileiras e, dos 116.325 óbitos por câncer ocorridos no Brasil em 2000, menos de 2000 óbitos (1,67% do total) foram decorrentes de cânceres desta localização (INCA, 2003). Ainda assim, pelo seu mau prognóstico e pela sua elevada mortalidade, bem como pela tendência possivelmente ascendente à medida que se eleva a expectativa de vida de nossa população (em particular da feminina), esta neoplasia constitui um problema em saúde de bastante importância também em nosso meio.

O câncer ovariano pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas acomete principalmente as mulheres acima de 40 anos de idade. Quanto às origens e tipos histológicos, existem várias malignidades com origem nos ovários. A neoplasia pode originar-se no canal epitelial superficial do órgão (o chamado câncer epitelial ou carcinoma), que corresponde a 70% dos tumores e no qual mais da metade dos casos surge em

---

<sup>26</sup> In: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics>

mulheres de mais de 65 anos. Ela pode surgir, também, das células germinativas (são os tumores das células germinativas — TCG), mais freqüentes na infância até os 20 anos de idade, ou podem ainda advir das células dos cordões sexuais, os chamados tumores funcionantes, mais freqüentes entre os 20 e 40 anos. Existem outros tipos de tumores, oriundos do tecido de sustentação do órgão, os sarcomas e linfomas. Um último grupo de tumores malignos são os metastáticos, decorrentes de células malignas implantadas no ovário devido a um tumor distante, principalmente do aparelho digestivo. O quadro abaixo sintetiza essas informações:

**Quadro 1 — Tumores Ovarianos segundo origem**

Origem	Células epiteliais superficiais (tumores epiteliais comuns)	Células germinativas	Estroma do cordão sexual	Metástases para ovário
Freqüência	65-70%	15-20%	5-10%	5%
Grupo etário afetado	> 60 anos	0-25 anos	20 - 60	Variável
Tipos	Tumor seroso, Tumor mucinoso, Tumor endometrióide, Tumor de células claras, Tumor de Brenner, Inclassificável	Teratoma, Disgerminoma, Tumor do seio endodérmico, Tumor de células de Sertoli-Leydig, Coriocarcinoma	Fibroma, Tumor da granulosa teca	

Fonte: Hospital do Câncer AC Camargo- SP<sup>27</sup>

Aproximadamente 5 a 10% dos cânceres ovarianos são familiares e três distintos padrões hereditários têm sido identificados: câncer ovariano sozinho; câncer de mama e ovário, e cânceres de ovário e cólon. O fator de risco mais importante neste câncer é uma historia familiar deste câncer em parentes de 1º grau (mãe, filha ou irmã). Mulheres que nunca tiveram filhos também têm mais chances de desenvolver a doença porque, nesse caso, a ovulação é incessante e a possibilidade de haver problemas no ovário é maior. Já a gravidez e a menopausa produzem o efeito contrário: reduzem o risco deste tipo de câncer. A amamentação também parece proteger a mulher contra o câncer de ovário. Por fim, um fator que tem sido incriminado como de risco para o câncer de ovário é uma dieta rica em gorduras.

O diagnóstico tende a ser tardio: são tumores de crescimento insidioso com sintomas também tardios. Devido a isso, o câncer do ovário é diagnosticado em 70% das vezes em estágios avançados. O diagnóstico é feito pelas queixas, exame físico geral e exame ginecológico e, entre os exames complementares que contribuem para o diagnóstico, estão: ultrassonografia abdominal e pélvica, incluindo a ultrassonografia transvaginal; tomografia computadorizada; raios-X de tórax; e endoscopia digestiva, alta

<sup>27</sup> Hospital do Câncer AC Camargo — In: <http://www.hcanc.org.br/outrasinfs/ensaios/ovar1.html>

e baixa (colonoscopia) para diagnóstico do tumor primário ou secundário. O diagnóstico definitivo é por cirurgia, sendo esse também o tratamento de eleição (INCA, 2004)

A dosagem dos marcadores tumorais constitui método de alta importância tanto no diagnóstico como no seguimento do tratamento das pacientes com câncer de ovário. Os principais marcadores são o CA-125 e o CEA (antígeno carcino-embrionário) para tumores epiteliais e o  $\beta$ HCG e a alfa-fetoproteína (AFP) para o câncer das células germinativas. O Ca 125 é produzido por uma variedade de células, mas particularmente pelas células ovarianas. Mulheres com câncer dessa localização com frequência têm níveis séricos elevados desse marcador (cerca de 85% dos casos), o que permite que ele seja usado no manuseio do tratamento da neoplasia. Em pacientes tratadas com quimioterapia, uma queda nos níveis séricos de CA125 geralmente indica que o câncer está respondendo ao tratamento e um aumento nos níveis durante ou após sugerem não resposta ou câncer residual. O marcador também é útil para monitorar recorrência, embora ele não permita localizar a recorrência. Conhecimento da localização é fundamental para definir tratamento e as técnicas de imagem convencionais freqüentemente dão resultados inespecíficos e subótimos.

O tratamento padrão para câncer de ovário recentemente diagnosticado é o estadiamento cirúrgico para doença metastática e citoredução seguida de quimioterapia. Citoredução ótima para doença avançada no estágio inicial está associada com aumento na sobrevida total, mas pacientes com metástases disseminadas e ascite importante são menos prováveis de obter a citoredução necessária na cirurgia. Estudos de imagem que corretamente identifiquem metástases ao diagnóstico são potencialmente úteis para determinar plano terapêutico para pacientes que não são bons candidatos à cirurgia e para aqueles incompletamente estagiados cirurgicamente.

Uma vez que não existe nenhum teste de *screening* para câncer ovariano e o estágio inicial da doença é usualmente assintomático, a grande maioria dos pacientes é diagnosticada em estágio avançado quando a cura é altamente improvável. Enquanto a sobrevida de 5 anos para a doença em estágio I chega a 80-90% (Bolis, 1995), doença em estágio IV tem sobrevida média de 10 a 40 meses (Bristow, 1999; Curtin, 1997). O tratamento de recorrências é um problema porque doença nesse estágio quase nunca é curável e a maioria dos pacientes que inicialmente respondem ao tratamento, desenvolve doença resistente à quimioterapia.

### A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Ovário

Três agências internacionais de ATS produziram revisões sobre a utilidade e *performance* da PET no câncer ovariano durante o período de 1996-2004: a AHRQ americana, o Medicare Services Advisory Committee (MSAC) da Austrália e o National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR). Detalhes destas revisões encontram-se sumarizadas no quadro abaixo:

**Tabela 46 - Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer Ovariano**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos completos	Foco	Indicações da PET
AHRQ 2004	1996- dez/2004	Medline	Revisão sistemática	9	Acurácia da imagem Mudança no manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Estadiamento inicial Detecção de doença recorrente pós-tratamento Recorrência em pacientes com diagnóstico por imagem inconclusivo
MSAC 2001	até março 2001	Medline / Pre-Medline National Library of Medicine HealthSTAR HSTAT EMBASE Cochrane ISTAHC database, etc	Revisão sistemática	7	Acurácia da imagem Mudança no manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Estadiamento inicial Detecção de doença recorrente pós-tratamento Recorrência em pacientes com títulos crescentes de CA-125 e TC negativo
HTAC 1999	1993 - 1996	Medline HSTAT WeB	Revisão de literatura	4	Acurácia da imagem	Diagnóstico de tumor primário / caracterização lesão ovariana (benigna X maligna)

Conforme evidenciado acima, as revisões empreendidas pelas agências de ATS tiveram como foco principal a acurácia das imagens PET e a influência da tecnologia no manuseio diagnóstico ou terapêutico das pacientes com suspeita ou confirmação da neoplasia. Os principais usos investigados da tecnologia concentraram-se na avaliação de seu papel no diagnóstico da neoplasia ovariana, no seu estadiamento inicial, com vistas a orientar o manuseio terapêutico, e na detecção de recorrência da doença após tratamento inicial.

A revisão do Health Technology Advisory Committee (HTAC) de 1999 foi a primeira empreendida, ficando restrita a apenas 4 artigos completos que preencheram os

critérios de inclusão. Todos os estudos eram do tipo retrospectivo e avaliavam a capacidade da tecnologia em caracterizar lesões ovarianas segundo sua possível malignidade, comparando-a a TC e US. O pequeno quantitativo de estudos e os diversos problemas metodológicos decorrentes de seu caráter retrospectivo levou-os a concluir que faltavam evidências que suportassem, naquele momento, o uso do PET para a indicação sob exame.

Em 2001, outra revisão foi empreendida pela agência australiana Medicare Services Advisory Committee (MSAC), utilizando uma base de dados ampla, que incluía entre outros revisões e publicações de outras agências de ATS. O período coberto incluiu até março de 2001 e foram obtidos estudos tanto retrospectivos quanto prospectivos, com 7 artigos preenchendo os critérios de inclusão na revisão. Buscou-se avaliar não apenas a acurácia da tecnologia no diagnóstico das recorrências mas, também, alterações ocorridas no manuseio diagnóstico e/ou terapêutico das pacientes. A principal modalidade comparada a PET foi a TC, mas em alguns estudos estiveram presentes outras modalidades diagnósticas como a MRI e o US.

A sensibilidade da PET na detecção de câncer ovariano variou entre 55 e 100% e a especificidade entre 50 e 100% enquanto a da TC ficou na faixa de 40 a 67% para a sensibilidade e de 50 a 100% para a especificidade e da MRI foi de 86% e 100%, respectivamente para a sensibilidade e especificidade.

As tabelas comparativas com os valores encontrados em cada estudo encontram-se dispostas abaixo:

**Tabela 47 — MSAC, 2001 — Acurácia diagnóstica da PET na detecção de recorrência de câncer ovariano**

Estudo	Nº	PET					TC					US					MRI					
		Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur	
Casey et al 1994	9	83	100	100	75	89	67	100	100	60	78	33	100	100	60	67						
Karlan et al, 1993	12	56	100	100	17	54	NR	NR	NR	NR	NR											
Kubik-Huch et al, 2000	10 PET 7 TC 9 MRI	100	50	89	100	90	40	50	67	25	43						86	100	100	67	89	
Média	31 PET 16 TC	76	83	95	45	77	56	80	86	44	63											

Legenda: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo; Acur = Acurácia, NR — Embora seja relatado que foi realizado ter sido realizado, os resultados não estão descritos no artigo.

Média — é uma média aproximada, baseada nos dados dos artigos. A informação sobre um mesmo paciente nem sempre estava disponível para a PET e o teste sob comparação, isto é, diferentes pacientes foram usados para calcular os valores de PET e TC.

Fonte: Adaptado de MSAC, 2001 – Tabela 7, p. 33.

**Tabela 48 — MSAC, 2001 — Acurácia diagnóstica da PET na detecção de doença primária ou recorrência de câncer ovariano**

Estudo	Nº	PET					TC					US				
		Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur
Hoch 1994	8	60	100	100	60	75	NR	NR	NR	NR	NR					
Hubner, 1993	51 (50 PET 43 TC)	83	80	86	76	82	82	53	77	62	72					
Schroder 2000	40	90	90	96	75	90	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Média	98 PET	84	82	90	74	84										

Legenda: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo; Acur = Acurácia, NR — Embora seja relatado que foi realizado ter sido realizado, os resultados não estão descritos no artigo.

Média — é uma média aproximada, baseada nos dados dos artigos. A informação sobre um mesmo paciente nem sempre estava disponível para a PET e o teste sob comparação, isto é, diferentes pacientes foram usados para calcular os valores de PET e TC.

Fonte: Adaptado de MSAC, 2001 – Tabela 8, p. 34.

Segundo as conclusões da revisão da agência australiana, a PET pareceu ter, nos estudos analisados, uma melhor acurácia na detecção de câncer ovariano que as técnicas de imagem convencional, principalmente em termos de especificidade e valor preditivo positivo. A MSAC chama atenção, contudo, para que, como essas conclusões estiveram baseadas em um número pequeno de pacientes e diferentes testes de performance, pode não existir uma significância estatística.

PET teve baixa sensibilidade (assim com TC) em detectar recorrência muito precoce do câncer ovariano, devido ao provável volume pequeno ou microscópico destes tumores. Mesmo assim, a PET pareceu ter potencial para permitir uma introdução mais precoce do tratamento em doenças recorrentes (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia), podendo trazer como decorrência eventuais melhorias no prognóstico desses pacientes, bem como o de evitar laparoscopias desnecessárias em pacientes com PET positivo, onde o procedimento cirúrgico foi planejado antes de terapias mais agressivas.

A conclusão final da revisão da Agência que apóia o *Medicare* australiano em suas decisões sobre cobertura e reembolso de procedimentos é que o papel da PET na avaliação de respostas aos tratamentos no câncer ovariano requeria avaliações adicionais, ainda que a tecnologia parecesse ser útil em detectar doença recorrente.

A última revisão de agências de ATS sobre neoplasias ovarianas é bastante recente, tendo sido publicada no início do corrente ano pela AHRQ, com vistas a subsidiar as decisões de cobertura do programa *Medicare* americano. Tendo por base de dados o

Medline, a revisão cobriu artigos publicados em língua inglesa de 1996 a dezembro de 2003. Os artigos encontrados foram submetidos a um *score* de qualidade e o foco da investigação, como na revisão precedente, incluiu tanto a acurácia da imagem quanto eventuais mudanças no manuseio diagnóstico ou terapêutico inicialmente planejado.

As indicações avaliadas nesta revisão foram:

- a) *Performance* diagnóstica da PET em associação às técnicas de imagem convencional (TC, MRI) comparada a estas no estadiamento inicial do câncer ovariano;
- b) *Performance* diagnóstica da PET em associação às técnicas de imagem convencional (TC, MRI) comparada a estas na detecção de doença recorrente pós-tratamento (cirurgia, radiação, quimioterapia ou combinação destas);
- c) Em pacientes com história de câncer ovariano, títulos crescentes de CA-125 e TC negativo, avaliação da capacidade da PET-FDG de:
  - i) determinar se realmente existe recorrência;
  - ii) localizar recorrência;
  - iii) estagiar recorrência;
  - iv) monitorando efeito da quimioterapia.

Nove estudos preencheram os critérios colocados para inclusão pela revisão da AHRQ mas nenhum deles estava voltado nem para o estadiamento no diagnóstico inicial do câncer ovariano nem para o monitoramento do efeito da quimioterapia.

No que se refere à detecção de doença recorrente, dois estudos (Rose, 2001; Karlan, 1993) de pacientes submetidos a uma segunda laparotomia, sem evidências clínicas de recorrência, demonstraram que a PET não é sensível para a detecção de doença microscópica residual. Outros estudos retrospectivos (Nakamoto, 2001; Yen, 2001; Cho, 2002; Zimny, 2001) demonstraram que a PET teve sensibilidade e especificidade similares às técnicas convencionais na detecção de câncer ovariano recorrente e que a tecnologia era geralmente mais sensível quando existia uma suspeita clínica de recorrência. Dado que a sensibilidade é mais útil para afastar doença, isto sugere que um PET negativo não é particularmente proveitoso para reavaliação nos casos de baixo nível de suspeita clínica. As estimativas de sensibilidade e especificidade referentes a estes estudos encontram-se abaixo dispostas.

Além disso, dois estudos (Chang, 2002; Torizuka, 2002) forneciam algumas evidências que a PET era de auxílio em detectar recorrência quando o marcador tumoral C125 está elevado, a despeito das avaliações com imagem convencional serem negativas. Tomados conjuntamente, os dois estudos sugeriam que a tecnologia não parecia ser de

valor na vigilância rotineira de pacientes com uma história de câncer ovariano. Entretanto, existiam bastantes evidências que suportam seu uso para a detecção de recorrência quando o C125 está elevado e as técnicas convencionais são negativas ou equívocas.

Um sumário das estimativas de sensibilidade e especificidade da tecnologia nas indicações acima mencionadas encontra-se disposto na tabela abaixo.

**Tabela 49– AHRQ - Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na detecção de recorrência de câncer ovariano pós-tratamento**

Estudo	Sensibilidade	Int. Conf. 95%	Especificidade	Int. Conf. 95%
Chang 2002 – PET	0.950	0.7510-0.999	0.875	0.473-0.997
Cho 2002 – PET	0.818	0.482-0.977	0.900	0.555-0.997
Cho 2002 – PET and CT	1.00	0.715-1.00	0.900	0.555-0.997
Hubner 1993 – 1 <sup>st</sup> PET	0.909	0.587-0.998	1.00	0.292-1.00
Jiminez-Bonilla 2000 – PET	1.00	0.735-1.00	0.500	0.0126-0.987
Karlan 1993 – PET	0.545	0.234-0.833	1.00	0.0250-1.00
Nakamoto 2001 – PET – Clin. Livre de doença	0.667	0.0943-0.992	0.889	0.518-0.997
Nakamoto 2001 – PET – Clin. Susp.	0.800	0.444-0.975	0.500	0.0126-0.987
Nakamoto 2001 – PET – todos	0.769	0.462-0.950	0.818	0.482-0.977
Nakamoto 2001 – PET e TC ou MRI	0.923	0.640-0.998	1.00	0.478-1.00
Rose 2001 – PET	0.182	0.0228-0.518	0.455	0.167-0.766
Torizuka 2002 – PET	0.800	0.563-0.943	0.833	0.359-0.996
Yen 2001 – PET	0.909	0.587-0.998	0.923	0.640-0.998
Zimny 2001 – PET	0.830	0.734-0.901	0.833	0.586-0.964
Cho 2002 – TC	1.00	0.715-1.00	0.900	0.555-0.997
Jiminez-Bonilla 2000 – TC	0.00	0.00-0.265	1.00	0.158-1.00
Nakamoto 2001 – TC ou MRI	0.727	0.390-0.940	0.750	0.194-0.994
Torizuka 2002 – TC	0.55	0.315-0.769	0.833	0.359-0.996
Yen 2001 – TC ou MRI	0.909	0.587-0.998	0.462	0.192-0.749
Torizuka 2002 – CA125	0.750	0.509-0.913	1.00	0.478-1.00
Yen 2001 – CA125	0.909	0.587-0.998	0.769	0.462-0.950

Fonte: AHRQ, 2004, p. 88-89.

A revisão da AHRQ concluiu que, no atual nível de evidências, a principal utilidade da PET no câncer ovariano residia na avaliação de recorrências da doença pós-tratamento. A acurácia da tecnologia era maior naqueles casos com suspeita clínica de recidiva tumoral e a PET estava particularmente indicada para aqueles pacientes com

marcadores tumores para câncer ovariano elevados e técnicas usuais de imagem negativas.

Ela sugeria, entretanto, que os resultados obtidos não permitiam conclusões mais definitivas e que estudos prospectivos adequados e com suficiente população, idealmente tendo a sobrevida como um de seus resultados primários, deveriam ser empreendidos para confirmar estas informações sobre valor da PET nas recorrências, em especial nos casos com marcador tumoral C125 aumentado.

### **Conclusão**

As revisões apresentadas foram concordes em afirmar que o papel da PET no câncer ovariano requer avaliações adicionais.

No presente momento, a principal indicação para o uso desta tecnologia de imagem compreenderia a detecção de recorrências pós-tratamento da neoplasia, em particular naquelas situações onde os teste de imagem convencionalmente utilizados são negativos com a presença de marcadores tumorais (C125) elevados.

### **Câncer de Próstata**

#### **Aspectos Gerais**

O número de casos novos de câncer de próstata diagnosticados em todo o mundo é de aproximadamente 543 mil casos por ano (o que representa 15,3 % de todos os casos incidentes de câncer em países desenvolvidos e 4,3% dos casos em países em desenvolvimento). Este tipo de neoplasia é o mais prevalente nos homens, com uma estimativa de 1,5 milhão de diagnósticos nos últimos cinco anos. As maiores taxas de incidência encontram-se na América do Norte (principalmente entre negros), Austrália e países escandinavos (provavelmente devido ao rastreamento), além da parte sul da América do Sul, no Caribe e na África sub-Saária. As menores taxas de incidência são encontradas no norte da África e na Ásia, particularmente na China, com uma taxa de 1,08/100.000. Mais do que qualquer outro tipo de câncer, este é considerado o câncer da terceira idade, uma vez que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos.

O aumento acentuado nas taxas de incidência tem sido influenciado pelo diagnóstico de casos latentes em indivíduos assintomáticos, seja pela detecção de casos novos através dos programas de rastreamento, seja pela detecção do câncer latente no tecido removido durante operações ou em necropsias. As taxas aumentaram especialmente em regiões onde o rastreamento através do teste Antígeno Prostático

Específico (PSA) é comum como, por exemplo, nos Estados Unidos. Apesar disso, a identificação precoce em maior escala não pode explicar a totalidade do padrão observado, já que a mortalidade (e não somente a incidência) também tem aumentado nos últimos anos.

O diagnóstico do câncer de próstata é feita pelo exame clínico (toque retal) e pela dosagem de substâncias produzidas pela próstata: a fração prostática da fosfatase ácida (FAP) e o antígeno prostático específico (PSA, sigla em inglês), que podem sugerir a existência da doença e indicarem a realização de ultra-sonografia pélvica (ou prostática trans-retal se disponível). Esta ultra-sonografia, por sua vez, poderá mostrar a necessidade de se realizar a biópsia prostática transretal.

A mortalidade por câncer de próstata é relativamente baixa, o que reflete, em geral, o seu bom prognóstico. A sobrevida média cumulativa em cinco anos é significativamente maior nos países desenvolvidos; entretanto, esta diferença pode em parte ser atribuída à detecção de tumores latentes pelos programas de rastreamento e o resultante viés de tempo de antecipação diagnóstica ("*lead time bias*"). Nos países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos é de 64% (variando entre 79 e 22%); enquanto para os países em desenvolvimento a sobrevida média é de 41% (39 - 43%). A média mundial estimada é de 58%.

Estudos epidemiológicos sugerem que o ambiente possui papel importante na incidência deste tumor. À migração de populações de países considerados de baixo risco para países considerados de alto risco segue-se um claro aumento de casos diagnosticados. A diferença na incidência entre grupos étnicos sugere que fatores genéticos podem contribuir para o desenvolvimento dessa patologia, embora as variabilidades micro-ambientais, também contribuam nesse sentido. Alguns estudos sugerem a diminuição do consumo de gordura animal e um consumo maior de laticínios e frutas (especialmente o tomate) como fatores protetores para o câncer de próstata.

O câncer da próstata é a quarta causa de morte por neoplasias no Brasil, correspondendo a 6% do total de óbitos por este grupo nosológico. Em homens, esta neoplasia é a segunda causa de óbitos por câncer, sendo superado apenas pelo câncer do pulmão. A taxa de mortalidade bruta vem apresentando um ritmo de crescimento acentuado, passando de 3,73/100.000 homens em 1979 para 8,93/100.000 homens em 1999, o que representa uma variação percentual relativa de 139%. Para 2003, estima-se a ocorrência de 32.240 casos novos e 8.230 mortes por este câncer.

Segundo os RCBP analisados, as maiores taxas médias anuais de incidências ajustadas por idade por 100 mil homens foram encontrados no Distrito Federal (1996-1998: 112,1); Goiânia (1996-2000: 99,3) e São Paulo (1997-1998: 86,4). As menores taxas foram encontradas na cidade de Belém (1996-1998), com 16,7/100.0000 homens.

Sua incidência vem apresentando um aumento significativo após a introdução de novos métodos diagnósticos e o aumento da expectativa de vida da população masculina.

Apesar do câncer de próstata ser potencialmente curável através da prostatectomia radical ou radioterapia, cerca de 35% dos pacientes que sofreram cirurgia vão apresentar doença residual ou micrometástases para linfonodos regionais. Além dos linfonodos, outros sítios comuns de metástases são o fígado, os pulmões e os ossos. A definição da conduta ideal frente a um paciente com esse tipo de câncer impõe a identificação da extensão da doença, ou seja, o estadiamento é crucial. Esse estadiamento é feito através do ultra-som trans-retal, da tomografia computadorizada e da ressonância magnética muito embora, em alguns caso,s essas tecnologias não forneçam dados conclusivos. Para identificação das metástases ósseas, a cintigrafia é mais sensível que os outros métodos, embora a especificidade não seja tão elevada já que lesões degenerativas ou seqüelas de traumas podem simular lesões metastáticas. Da mesma forma, esse método não permite identificar linfonodos comprometidos. Assim, os procedimentos concorrentes para avaliação dos pacientes com câncer de próstata ainda estão em avaliação.

Mais recentemente vem sendo estudado o possível benefício decorrente da utilização de novas tecnologias como a tomografia por emissão de positrons com FDG ou outros métodos de medicina nuclear como as imagens obtidas por câmaras SPECT a partir de anticorpos monoclonais marcados, diretamente contras as linhagens de células cancerosas prostáticas humanas.

### **A Tomografia por Emissão de Positrons no Câncer da Próstata**

A utilização da PET para avaliação de pacientes com câncer de próstata mereceu análise de alguns pesquisadores em países centrais. Duas agências de avaliação tecnológica realizaram revisões sistemáticas da literatura disponível e dentro de critérios de seleção: a americana Health Technology Advisory Committee-Minnesosta (HTAC), em 1999, e a canadense Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS) em 2001. Os dados destas revisões estão sumarizados abaixo.

**Tabela 50- Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET na avaliação do Câncer de Próstata**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos	Foco	Indicações da PET
HTAC 1999	1996	Medline HSTAT WeB	Revisão da literatura	3	Acurácia da imagem	Identificação e graduação da malignidade do câncer de próstata
AÉTMIS 2001	2001	Medline (1999 - 2000) Cochrane Web	Revisão sistemática	1	Acurácia da imagem	Recidiva de tumor ou tumor residual

A revisão da HTAC de 1993 identificou apenas três trabalhos relacionados ao uso da PET no câncer em pauta publicados até 1996 (ano de busca) que preenchiam os criterios de revisão: Effert et al, 1996; Haseman et al, 1996; Shreve et al, 1996.

Para identificar e estagiar, Effert concluiu que a FDG-PET tem baixo valor. Nesse estudo, 81% dos pacientes com câncer e 81% daqueles com hiperplasia benigna mostraram captação similar da FDG, não sendo possível a diferenciação pela imagem dessas duas patologias. Da mesma forma, pacientes com câncer em diferentes estádios evolutivos mostraram imagens semelhantes por análise semiquantitativa.

Shreve descreveu que, em que pese a FDG-PET ser capaz de identificar metástases ósseas, ela é menos sensível que a cintigrafia óssea nessa situação. Nesse estudo, a PET consistentemente subestimou o número e a extensão das metástases ósseas, da mesma forma que não definiu pequenas lesões metastáticas ósseas, facilmente identificadas pela cintigrafia. A sensibilidade e o valor preditivo da FDG-PET na detecção de metástases em pacientes não tratados foi de 65% e 98% respectivamente. Ainda, a presença de metástases em gânglios da pelve ficou mimetizada na imagem da bexiga contratada.

Haseman identificou que a as imagens obtidas por câmaras SPECT a partir de anticorpos monoclonais marcados, são superiores à PET para detecção de câncer recorrente. Esses dados sugerem a parca contribuição da PET na avaliação de pacientes com câncer da próstata.

Shreve explica que a captação da FDG está aumentada nas metástases de câncer de próstata mas é muito mais baixa que naquelas encontradas em metástases de outros tipos de câncer. Essa assertiva é consistente com o conceito de que o câncer de próstata tem crescimento lento, o que limita a utilidade do PET, principalmente em pequenos depósitos metastáticos.

A conclusão da Agência HTAC foi de que os dados disponíveis eram insuficientes para concluir sobre a utilidade da FDG-PET em casos de câncer da próstata. Ressaltou também a necessidade de se estudar o valor da tecnologia com o uso de outros radiotraçadores que não a FDG.

No caso da agência canadense AÉTMISS, foi identificado somente um estudo do que preencheu os critérios de inclusão (Seltzer et al, 1999) e a revisão chama a atenção para a baixa qualidade do mesmo:

Esse estudo avaliou 45 pacientes com elevação do PSA (antígeno prostático específico) depois do tratamento (prostatectomia, radioterapia e criocirurgia).

Os resultados dos exames realizados com FDG-PET do corpo inteiro foram comparados com a tomografia computadorizada da pelve e do abdome para os mesmos pacientes e com o scan com anticorpos monoclonais (somente em 22 casos). As taxas de detecção foram similares para a PET e a tomografia mas assinalava-se a inferioridade do scan com anticorpos monoclonais para pacientes com PSA muito elevado.

Os achados dos três métodos utilizados ficaram limitados à detecção de metástases à distância em pacientes com baixa elevação do PSA. Na série estudada, a incidência de metástases também era baixa, o que pode explicar os resultados. Os autores concluíram que seriam necessários novos estudos para determinar a utilidade dos diversos métodos utilizados, já que o que se busca é a identificação da melhor opção de tratamento para pacientes com re-elevação do PSA.

Em virtude dos problemas metodológicos importantes já mencionados, a AETMISS considera que a revisão não foi capaz de nenhuma conclusão sobre a utilização da PET em câncer de próstata.

## **Conclusão**

Tendo em vista as evidências disponíveis pelas duas revisões relatadas acima, considera-se que, para o câncer de próstata, a utilidade clínica da PET não pode ser adequadamente avaliada.

## **Câncer de Testículo**

### **Aspectos Gerais**

O câncer testicular é uma neoplasia relativamente rara, ocorrendo com maior frequência entre 15 e 39 anos de idade, sendo a forma mais comum de câncer em homens entre os 20 e 34 anos de vida.

São tumores das células germinais, que podem ser classificados de uma forma genérica em dois tipos: seminomas e não-seminomas. Os primeiros respondem por cerca de 30% de todos os cânceres testiculares. Os não-seminomas incluem: coriocarcinoma, carcinoma embrionário, teratoma e tumores yolk-sac. Os tumores testiculares podem conter tanto células de seminomas quanto de não seminomas. A criptoquirdia representa um fator de risco. Indivíduos portadores dessa anomalia têm de 20 a 40 mais chances de apresentarem o tumor, que os não portadores.

O risco de metástases é pequeno no teratoma e alto no coriocarcinoma, com tumores de outras linhagens ficando em estágios intermediários.

No mundo, tomando por base o ano de 1998, esse tipo de lesão apresentava uma incidência anual de 2 a 5 pacientes por cem mil homens e a mortalidade atingia entre 1 e 2 também por cem mil. Em 1999 foram registrados 36 mil novos casos no mundo com 8 mil óbitos.

A *American Cancer Society* (Atlanta, Estados Unidos) estimou que, em 1998, cerca de 7600 homens seriam diagnosticados com câncer de testículo nos Estados Unidos, com previsão de 400 óbitos.

As estatísticas no Brasil são escassas. O Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde, não fornece números oficiais a respeito da doença, incluída dentro do item “outros” em função de sua baixa incidência.

O diagnóstico, o estadiamento e a monitoração da resposta ao tratamento dos pacientes com estas neoplasias são geralmente feitos através de técnicas de imagem estrutural, tal como a TC e a MRI. Uma preocupação com estas técnicas é que elas podem apresentar resultados falso-negativos devido a sua INCApacidade de resolução para pequenos volumes (< 1cm) de doença e podem também conduzir a falso-positivos por não conseguirem distinguir entre massas de tumor viável e massas constituídas de tecido necrótico ou de fibrose.

Por repousar no diferencial de captação de glicose entre tecido maligno e benigno, a PET-FDG pode, em teoria, prover uma técnica alternativa de imagem com melhor acurácia para pacientes com este tipo de neoplasias.

## A Tomografia por Emissão de Póstron no Câncer de Testículo

A utilização da PET na avaliação do câncer testicular vem merecendo interesse de vários autores. Para avaliar o estado da arte nessa área, duas agências de avaliação tecnológica realizaram estudos:

- 1- Agency for Healthcare Research and Quality - 2004 (EUA).
- 2- Health Technology Advisory Committee-Minnesota (Static Collection) – HTAC– 1999 (EUA).

Os dados relativos a estas avaliações de ATS estão dispostos no quadro abaixo.

**Tabela 51 - Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET na avaliação do Câncer de Testículo**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos	Foco	Indicações da PET
HTAC 1999	1997	Medline HSTAT Web	Revisão da literatura	1	Capacidade diagnóstica	Detecção de doença residual após QT
AHRQ 2004	1996-2003 (01/04)	Medline	Revisão sistemática	11	Capacidade diagnóstica Alterações no nanuseio clínico	Detecção de câncer testicular: seminoma e não seminoma. Diagnóstico diferencial entre lesão residual e recorrência.

A avaliação do PET no câncer de testículo realizada por Health Technology Advisory Committee-Minnesosta (Static Collection) (HTAC), dos EUA, em 1999, identificou somente um trabalho que preencheu os requisitos estabelecidos (Nuutinen et al., 1997).

A avaliação para essa patologia foi superficial e, ao final, os autores concluíram que o PET é de valor limitado na imagem metastática do tumor testicular pós-quimioterapia. O único estudo identificado tinha amostra pequena, não permitindo uma análise conclusiva.

Já na revisão da Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, 2004), foram identificados onze estudos que preencheram os critérios de inclusão (Hain et al., 2000a e b; Tsatalpas et al., 2002; Albers et al., 1999; Cremerius et al, 1998; Cremerius et al, 1999; Sugawara et al, 1999; Stephens et al, 1996; Nuutinen et al, 1997; Kollmannsberger et al, 2002; Ganjoo et al, 1999).

As indicações da PET examinadas pela revisão desta Agência e os principais

resultados encontram-se dispostas a seguir.

a) *Estadiamento de pacientes com diagnóstico estabelecido de seminomas puros ou de tumores de células germinativas não seminomas*

Cerca de 30% dos pacientes com tumores não seminomas em estágio clínico I são reclassificados para estágio 2 após estadiamento patológico por dissecação de linfonodos retroperitoneais. (Fernandez, 1994; Albers, 1996.). A contrapartida disto é que 70% dos pacientes no estágio I podem ser submetidos à ressecção ganglionar desnecessária, correndo o risco de complicações sem poder usufruir de nenhum benefício no longo prazo. De forma similar, 20% dos seminomas em estágio I são também reclassificados por estadiamento cirúrgico de retroperitônio (Horwich, 1992).

O atual manuseio de pacientes com seminoma em estágio I inclui: observação intensiva com TC de abdômen e pelve frequentes (cada 3 a 6 meses); radiação complementar dos gânglios para-aórticos; e ressecção dos gânglios retroperitoneais. Doença ganglionar para-aórtica oculta está presente em aproximadamente 20% dos casos, o que implica que 20% dos pacientes podem eventualmente piorar e requerer terapia radical e que até 80% podem ser submetidos à radiação ou ressecção ganglionar cirúrgica desnecessárias.

Estadiamento radiográfico mais acurado pode ajudar a assegurar que aqueles que tenham metástases ganglionares retroperitoneal oculta (pelos métodos mais tradicionais de imagem recebam radioterapia e aqueles que não tem doença oculta sejam manuseadas por observação).

A revisão da AHRQ concluiu que, devido à raridade dos tumores de células germinativas e a introdução relativamente recente da PET no uso clínico mais disseminado, são poucos e pequenos os estudos que avaliam a utilidade da tecnologia nesta malignidade.

Cinco estudos avaliando o estadiamento inicial de pacientes com estes tumores preencheram os critérios e foram incluídos na revisão, com suas respectivas estimativas sumarizadas no quadro abaixo. Embora pequenos em tamanho, eles forneceram evidências diretas e claramente consistentes que a sensibilidade e especificidade da PET era maior que a da TC para este estadiamento inicial. Um estudo prospectivo (Albers, 1999) e 3 retrospectivos (Cremerius, 1999; Hain, 2000a; Tsatalpas, 2002) mostraram uma sensibilidade e especificidade muito melhores da PRT-FDG sobre a TC. Um quarto estudo retrospectivo (Cremerius, 1998) não mostrou qualquer diferença mais significativa entre as duas tecnologias.

Entretanto, a relevância clínica da maioria destes estudos era prejudicada por falhas em reportar os resultados separadamente por tipo de tumor (seminoma e não seminoma) e por estágio clínico. Mudança de estágio para mais ou menos em decorrência de uma melhoria no teste radiográfico pode ter importantes implicações para a terapia, que podem diferir entre os estádios.

**Tabela 52— Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET no estadiamento inicial de pacientes com Câncer Testicular**

Estudo	Sensibilidade	Int. Conf. 95%	Especificidade	Int. Conf. 95%
Albers 1999 – PET	0.700	0.348-0.933	1.00	0.872-1.00
Cremerius 1999 – PET	0.867	0.595-0.983	0.943	0.808-0.993
Hain 2000a – PET	0.667	0.384-0.882	1.00	0.795-1.00
Tsatalpas 2002 – PET	0.900	0.555-0.997	1.00	0.715-1.00
Albers 1999 – TC	0.400	0.122-0.738	0.926	0.757-0.991
Cremerius 1999 – TC	0.733	0.449-0.922	0.943	0.808-0.993
Hain 2000a – TC	0.867	0.595-0.983	0.562	0.299-0.802
Tsatalpas 2002 – TC	0.600	0.262-0.878	1.00	0.715-1.00
Cremerius 1999 – Marcadores tumorais	0.667	0.384-0.882	1.00	0.900-1.00

Obs.: Int. Conf. 95% = Intervalo de Confiança a 95%

Fonte: AHRQ, 2004, p. 182.

*b) Avaliação de massas residuais ou de suspeitas de recorrência da doença em pacientes com diagnóstico estabelecido de seminomas puros ou de tumores não seminomas*

A avaliação de lesões residuais após radio ou quimioterapia em pacientes com tumores testiculares estádios II-IV tem importante valor prognóstico e implicações terapêuticas. Após TC para tumores do tipo não seminoma, a maioria das massas residuais é identificada no retroperitônio e pode representar três possibilidades: (1) fibrose ou necrose, nos quais o prognóstico é excelente; (2) teratomas maduros ou imaturos, em que o prognóstico também é excelente, ainda que seja necessária a excisão cirúrgica para prevenir compressões de órgãos vitais devido ao crescimento tumoral; e (3) tumor residual viável, onde o prognóstico é pobre e quimioterapia adicional está indicada.

Técnicas de imagem convencional falham em distinguir entre estes cenários, de modo que o procedimento padrão tende a ser a dissecação de linfonodos retroperitoneais nesses pacientes com massas residuais se os marcadores tumorais não estão elevados. Na laparotomia, 40-50% das massas revelam-se necrose/fibrose, 30 a 40%

são teratomas e apenas 15-20% neoplasias residuais. A PET pode assim, ajudar a estabelecer o tratamento apropriado e o prognóstico sem cirurgia.

A revisão da AHRQ não identificou qualquer estudo que avaliasse o papel da PET-FDG em detectar doença recorrente após o tratamento inicial dos cânceres testiculares.

Oito estudos que avaliavam a capacidade da PET de caracterizar / diferenciar massas residuais pós-quimioterapia entre viabilidade tumoral e necrose/fibrose foram identificados e incluídos. Vários problemas metodológicos tornam difícil fazer conclusões sobre as características da PET e da TC nesta situação: (1) maioria dos estudos focava primariamente nas características da PET, mas do que a comparava diretamente com a TC; (2) vários dos estudos não continham explícito o critério de positividade para TC (tendo sido assumido na revisão, um ponto de corte de 1cm para os cálculos de sensibilidade e especificidade destes casos); (3) a sensibilidade relativa da PET e da TC na detecção de tumor viável após a quimioterapia foi fortemente dependente dos critérios de positividade usado para o TC. Se qualquer massa residual vista com a TC é definida como TC positiva, então, por definição, a sensibilidade da TC é 100%. Alternativamente, se uma TC positiva é definida como aquela que mostra uma massa inalterada ou crescente ou maior que certo tamanho (por exemplo, >3 cm), a sensibilidade da TC é reduzida; (4) os resultados podem diferir em pacientes com seminomas e não seminomas. Massas residuais em pacientes com seminomas tanto podem ser lesão residual quanto fibrose/necrose. Em pacientes com tumores não seminomas, existe uma terceira possibilidade: de serem teratomas.

Por estas razões, estimativas de sensibilidade da PET para detectar viabilidade tumoral variaram amplamente na literatura que foi incluída na revisão. Quatro estudos mostraram uma alta sensibilidade na faixa de 75-100% e quatro uma baixa especificidade na faixa de 16-67%. A baixa sensibilidade nestes trabalhos foi em grande parte decorrente da incapacidade da PET de distinguir entre teratoma e necrose/fibrose. Embora teratomas sejam benignos, eles podem ser considerados como “falso-positivos” no sentido de que a ressecção cirúrgica é necessária para prevenir complicações secundárias a síndrome do teratoma benigno e para prevenir transformação maligna. Para melhorar a sensibilidade da PET, alguns autores advogam evitar seu uso em pacientes com alta probabilidade de ter teratoma residual (isto é, pacientes com elementos teratomatosos no tumor primário). Similarmente, também a sensibilidade da TC variou amplamente de 55 a 100% e foi altamente dependente do critério de positividade usado.

Por outro lado, a especificidade de PET foi consistentemente mais alta que a da TC. Sete dos oito estudos mostraram uma especificidade marcadamente elevada para a PET (entre 78 e 100%) comparado a TC (de 0 a 86%). O oitavo estudo mostrou especificidades iguais da PET e TC — 60%.

Do ponto de vista clínico, uma alta especificidade poderia significar que um exame PET positivo indica uma alta probabilidade de tumor residual viável, enquanto uma baixa sensibilidade significa que um exame negativo não fornece uma completa confiança que o paciente não tem uma massa, que requer ressecção cirúrgica, especialmente em pacientes com tumores não-seminatosos.

**Tabela 53— Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na avaliação de massas residuais pós-quimioterapia de pacientes com Câncer Testicular**

Estudo	Sensibilidade	Int. Conf. 95%	Especificidade	Int. Conf. 95%
DeSantis 2001 – PET	0.889	0.517-0.997	1.00	0.876-1.00
Kollmansberger 2002 – PET	0.592	0.442-0.730	0.917	0.775-0.982
Nuutinen 1997 – PET	0.75	0.194-0.994	0.778	0.400-0.972
Sugawara 1999 – PET(equiv.=+)	0.667	0.349-0.901	0.889	0.517-0.997
Sugawara 1999 – PET(equiv.=–)	0.667	0.383-0.882	1.00	0.715-1.00
Tsatalpas 2002 – PET	1.00	0.025-1.00	0.600	0.262-0.878
Ganjoo 1999 0 PET	0.00	0.00-0.522	0.958	0.789-0.999
Stephens 1996 – PET	0.158	0.034-0.396	0.909	0.587-0.998
DeSantis 2001 – TC	0.778	0.400-0.972	0.750	0.551-0.893
Tsatalpas 2002 – TC	1.00	0.025-1.00	0.600	0.262-0.878
Ganjoo 1999 – TC	0.500	0.068-0.932	0.417	0.221-0.633
Stephens 1996 – TC	0.480	0.278-0.687	0.00	0.00-0.841
Kollmansberger 2002 – TC ou MRI	0.551	0.402-0.693	0.861	0.705-0.953
Kollmansberger 2002 – TC ou MRI	0.776	0.634-0.882	0.917	0.775-0.982
Cremerius 1998 – PET < 2 weeks	0.444	0.137-0.788	1.00	0.398-1.00
Cremerius 1998 – Tc < 2 weeks	0.778	0.400-0.972	0.500	0.068-0.932
Cremerius 1998 – PET > 2 weeks	0.778	0.400-0.972	0.900	0.683-0.988
Cremerius 1998 – TC > 2 weeks	0.667	0.299-0.925	0.550	0.315-0.769

Obs.: Int. Conf. 95% — Intervalo de Confiança a 95%

Fonte; AHRQ, 2004. p. 185.

*c) Detecção de recorrência tumoral em pacientes com diagnóstico estabelecido de seminomas puros ou de tumores não seminomas e marcadores séricos aumentados e TC normal*

Para a maioria dos tumores sólidos, nenhuma vantagem na sobrevida é conferida pela detecção precoce de doença à distância porque a doença metastática permanece incurável. Devido a singular sensibilidade do câncer testicular à quimioterapia, a

detecção precoce de metástases à distância confere uma vantagem de sobrevida. No presente, vigilância após o tratamento do câncer testicular consiste de imagem morfológica periódica (geralmente por TC) e avaliação periódica dos marcadores tumorais séricos, em pacientes que apresentam elevação anormal de alfa-fetoproteína, beta gonadotropina coriônica ou desidrogenase láctica / LDH. Embora extremamente sensível para a detecção de doença recorrente, a utilidade destes marcadores está limitada aos pacientes que possuem marcadores aumentados no momento da apresentação diagnóstica. TC é potencialmente de valor, mas a sensibilidade da vigilância por esta técnica de imagem está limitada a detecção de lesões maiores que 1 cm.

Sobre esta indicação, a revisão concluiu que em único artigo identificado na revisão (Hain et al, 2000b) assinalava para a PET apresentava uma sensibilidade de 73% e uma especificidade de 88% em pacientes com diagnóstico de tumores de células germinativas que cursavam com elevação dos marcadores tumorais séricos.

**Tabela 54 — Estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na avaliação de massas residuais pós-quimioterapia de pacientes com Câncer Testicular que apresentam marcadores tumorais aumentados e TC normal**

Estudo	Sensibilidade	Int. Confiança 95%	Especificidade	Int. Confiança 95%
Hain 2000b – PET (1)	0.733	0.445-0.922	0.875	0.473-0.997
Hain 2000b – PET (2)	0.893	0.718-0.977	0.947	0.738-0.999

Obs.: 1 – Marcadores tumorais elevados e TC; 2 – Massas residuais pós- quimioterapia

Fonte; AHRQ, 2004. p. 185.

## Conclusões

Devido à raridade deste tipo de neoplasia e o pequeno número de estudos disponíveis na literatura, as evidências disponíveis são muito limitadas e não justificam a utilização atual da tecnologia neste tipo de câncer, requerendo estudos adicionais.

## Câncer de Pâncreas

### Aspectos Gerais

O câncer pancreático é um dos carcinomas mais letais. A quase totalidade dos pacientes que apresentam este tipo de câncer desenvolve metástases e evolui para o óbito (Li et al., 2004). A sobrevida em 5 anos é de 4%, sendo que a maioria dos pacientes (cerca de 80%) morre dentro de um ano do diagnóstico (Greenlee et al., 2001). O adenocarcinoma ductal é o tipo mais freqüente de câncer pancreático,

correspondendo a cerca de 75% dos casos. Os principais fatores de risco associados ao câncer de pâncreas são a idade avançada, o tabagismo e algumas doenças genéticas (Li et al., 2004).

Nos EUA, estima-se a ocorrência de 28000 a 30000 casos novos por ano (Greenlee et al., 2001). No Brasil, os dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, um dos registros mais antigos e que apresenta indicadores de qualidade dentro da faixa recomendada, observou-se no período compreendido entre 1996 e 2000 uma taxa de incidência de 1,9/100.000 habitantes/ano nos homens e de 2,2/100.000 nas mulheres. Empregando-se como referência para o cálculo a população mundial padrão, ambas as taxas padronizadas por idade foram iguais a 3,3/100.000 habitantes.ano (Brasil, 2004).

As altas taxas de mortalidade do câncer de pâncreas estão relacionadas à natureza altamente agressiva do tumor, a sintomas inespecíficos que conduzem ao diagnóstico tardio e às limitações diagnósticas das atuais técnicas de imagem, entre as quais se incluem dificuldades de detectar lesões muito pequenas e em diferenciar carcinoma pancreático de pancreatite que evolui com formação de massas. Estas últimas são particularmente problemáticas porque a própria pancreatite crônica é um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias no órgão. Além disso, quase 40% dos pacientes com lesão aparentemente localizada no pré-operatório são encontrados como tendo doença invasiva na laparotomia. A sobrevida de 5 anos pode ser grandemente melhorada (cerca de 40%) nas doenças passíveis de ressecção por pancreatoduodenectomia, quando o procedimento é realizado em hospitais especializados com alto volume de atendimento (Sohn et al., 2001)

A diferenciação das lesões pancreáticas malignas das benignas pode ser particularmente difícil porque alguns episódios de inflamação pancreática tomam a forma de uma massa e esta forma de pancreatite está freqüentemente presente na população de pacientes sob investigação. Embora casos muito graves de pancreatite possam requerer tratamento cirúrgico, a maioria dos episódios pode ser manuseada sem a morbidade associada a pancreatectomia. Assim, a diferenciação precoce e acurada destes dois processos pode prevenir procedimentos invasivos e potencialmente prejudiciais.

A identificação de metástases, em particular no caso de envolvimento hepático e de linfonodos regionais é particularmente difícil porque tais lesões são usualmente muito pequenas e de visualização problemática com imagem convencional (TC, MRI e US). A PET teria vantagens em função de sua imagem funcional, não tão dependente do

tamanho das lesões. Essa determinação da presença de lesões metastáticas tem importância tanto no prognóstico quanto no tratamento, porque tumores localizados são mais prováveis de cura com ressecção enquanto lesões com metástases têm maior mortalidade e baixa taxa de resposta, com morbi-mortalidade cirúrgica que supera eventuais benefícios.

Diferenciar tumor residual de recorrência tem importância para o prognóstico e para definir opções terapêuticas, porque aqueles com evidências de regressão tumoral pós-quimioterapia e radiação podem responder bem a ressecção.

### A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Pâncreas

Duas agências internacionais de ATS produziram revisões sobre a utilidade e performance da PET no câncer de câncer durante o período de 1993 a 2003: a AHRQ Agency for Health Research and Quality (AHRQ) e o HTAC Health Technology Advisory Committee). Detalhes destas revisões encontram-se sumarizadas na tabela abaixo.

**Tabela 55— Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Pâncreas.**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos	Foco	Indicações da PET
AHQR 2004	1996- 2003	Medline Biosys Cancerlit	Revisão Sistemática	22	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Diferenciação entre lesões pancreáticas benignas e malignas Detecção de câncer pancreático metastático Detecção de doença residual ou recorrente após tratamento primário do câncer pancreático
HTAC 1999	1993 - 1996	Medline, Relatórios da HTAC	Revisão da literatura	5	Capacidade diagnóstica	Diferenciação entre lesões pancreáticas benignas e malignas Detecção primária de câncer pancreático

As duas Agências apresentaram como foco da revisão a avaliação da acurácia da PET, sendo que a revisão da AHRQ abordou, adicionalmente, a influência da tecnologia no manuseio diagnóstico ou terapêutico das pacientes com suspeita ou confirmação da neoplasia.

A revisão da AHQR foi publicada em 2004, tendo selecionado 24 artigos completos que atendiam aos critérios de inclusão. Entre os artigos selecionados, dois foram excluídos da análise em função de utilizarem populações de estudo já avaliadas em outros artigos

incluídos. Sendo assim, foram analisados 22 artigos completos que buscaram avaliar as seguintes indicações:

- ✓ Performance diagnóstica da PET-FDG associada a outras técnicas de imagem comparada a imagem convencional isolada (TC, MRI, ultrassom endoscópico) na diferenciação entre lesões pancreáticas benignas e malignas;
- ✓ Performance diagnóstica da PET-FDG associada a outras técnicas de imagem comparada a imagem convencional isolada (TC, MRI, ultrassom endoscópico) na detecção de câncer pancreático metastático;
- ✓ Detecção de doença residual ou recorrente após tratamento primário do câncer pancreático

Detalhes sobre os resultados obtidos na revisão da AHRQ 2004 acerca de cada uma dessas indicações da PET no câncer pancreático estão dispostas por indicação a seguir.

- a) *Performance diagnóstica da PET-FDG associada a outras técnicas de imagem comparada a imagem convencional isolada (TC, MRI, ultrassom endoscópico) na diferenciação entre lesões pancreáticas benignas e malignas:*

Dezoito estudos avaliaram o uso da PET na diferenciação entre doença benigna e malignidade pancreática. Os pacientes eram geralmente representativos das populações relevantes, embora os detalhes fossem esparsos e incompletos em alguns. Na tabela a seguir são apresentados os valores de sensibilidade e especificidade, assim como e os respectivos intervalos de confiança de 95%, observados para a PET, para outras tecnologias de imagem alternativas e para o biomarcador CA19-9 avaliados nos diferentes estudos selecionados. Em geral, pode ser observado que a PET apresentou uma acurácia levemente superior a das demais tecnologias de imagem avaliadas.

Apenas um estudo (Kalady, 2002) examinou o impacto clínico da PET comparada a TC, sugerindo que o impacto adicional é misto – PET ocasionalmente descobre lesões malignas não encontradas à TC mas também não evidencia lesões encontradas com esta técnica, embora nenhum paciente com TC normal estivesse incluído no estudo.

Estudos que usaram tanto a avaliação visual de captação, quanto quantitativa através de mensuração de SVU, para definir positividade do estudo PET, mostraram pequeno benefício adicional em usar SVU (Sperti, 2001; Kalady, 2002; Imdahl, 1999; Sandler, 2000; Diederichs, 1999; Zimny, 1997). Nem sempre, contudo, os pontos de corte foram mencionados ou definidos previamente.

**Tabela 56– AHRQ 2004- Estimativas da sensibilidade e especificidade da PET na diferenciação de lesões pancreáticas benignas e malignas.**

Estudo	Sensibilidade	IC 95%	Especificidade	IC 95%
Bares 1993 – ERCP	1.00	0.753-1.00	0.500	0.0126-0.987
Bares 1993 – PET	0.923	0.640-0.998	1.00	0.158-1.00
Bares 1993 – VIS	0.846	0.546-0.981	0.923	0.640-0.998
Bares 1994 – CT	1.00	0.872-1.00	0.231	0.0504-0.538
Bares 1994 – PET	0.889	0.708-0.976	0.846	0.546-0.981
Delbeke 1999 – CT	0.654	0.509-0.780	0.615	0.316-0.861
Delbeke 1999 CT and PET (SUV>=3.0)	0.923	0.814-0.979	0.846	0.545-0.980
Diedrichs 1999 – CT	0.881	0.771-0.951	0.727	0.572-0.850
Diedrichs 1999 – ERCP	0.946	0.851-0.989	0.911	0.788-0.975
Diedrichs 1999 – PET	0.882	0.781-0.948	0.870	0.751-0.946
Freiss 1995 – CT	0.786	0.632-0.897	0.688	0.500-0.839
Friess 1995 – PET	0.936	0.828-0.987	0.875	0.710-0.965
Ho 1996 – PET	1.00	0.631-1.00	0.667	0.223-0.957
Imdahl 1999 – CT	0.814	0.619-0.937	0.810	0.581-0.946
Imdahl 1999 – ERCP	0.850	0.62 1-0.968	0.812	0.544-0.960
Imdahl 1999 – PET	0.963	0.810-0.999	1.00	0.782-1.00
Inokuma 1995 – CT	0.886	0.733-0.968	0.727	0.390-0.940
Inokuma 1995 – PET	0.971	0.851-0.999	0.909	0.587-0.998
Inokuma 1995 – US	0.885	0.732-0.968	0.454	0.167-0.766
Inokuma 1995 – USE	0.966	0.822-0.999	0.636	0.308-0.891
Kalady 1995 – PET	0.878	0.738-0.959	0.923	0.640-0.998
Kalady 2002 – CT	0.902	0.767-0.973	0.615	0.316-0.861
Kato 2002 – PET	0.933	0.681-0.998	0.778	0.400-0.972
Keogan 1998 – CT	0.750	0.533-0.902	0.833	0.516-0.979
Keogan 1998 – ERCP	0.857	0.572-0.982	0.375	0.0852-0.755
Keogan 1998 – PET	0.880	0.688-0.975	0.833	0.516-0.979
Koyoma 2001 – PET	0.815	0.700-0.901	0.810	0.581-0.946
Koyoma 2001- CT	0.908	0.810-0.965	0.381	0.181-0.616
Mertz 2000 – CT	0.516	0.331-0.698	0.250	0.0063-0.806
Mertz 2000 – PET	0.871	0.702-0.964	0.500	0.0676-0.932
Nakamoto 2000 – PET (SUV 2.3-2.4 @2 hrs and RI@-15)	1.00	0.872-1.00	0.800	0.563-0.942
Papos 2001 – CA19-9	0.800	0.284-0.995	0.733	0.449-0.922
Papos 2001 – CT	1.00	0.541-1.00	0.562	0.299-0.802
Papos 2001 – ERCP	0.600	0.147-0.947	0.923	0.638-0.998
Papos 2001 – PET	1.00	0.541-1.00	0.875	0.617-0.984
Papos 2001 – USE	1.00	0.541-1.00	0.533	0.266-0.787
Rajput 1998 – CT	0.727	0.390-0.940	0.00	0.00-0.842
Rajput 1998 – ERCP	0.600	0.262-0.878	0.500	0.0126-0.987
Rajput 1998 – PET	0.818	0.482-0.977	1.00	0.158-1.00
Rajput 1998 – USE	1.00	0.478-1.00	0.00	0.00-0.842
Sendler 2000 – CT	0.742	0.554-0.881	0.727	0.390-0.940
Sendler 2000 – US	0.581	0.391-0.755	0.545	0.234-0.833
Sendler 2000 – PET Visual	0.710	0.520-0.858	0.636	0.308-0.891

Sperti 2001 – CA19-9	0.647	0.383-0.858	0.897	0.758-0.971
Sperti 2001 – CT	0.647	0.383-0.858	0.872	0.726-0.957
Sperti 2001 – PET	0.941	0.713-0.999	0.974	0.865-0.999
Zimny 1997 – PET (todosl)	0.892	0.798-0.952	0.531	0.347-0.709

Obs: CT – Tomografia Computarizada; US – Ultra-som; USE – Ultra-som Endoscópico; ERCP – colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.

Fonte: AHQR, 2004, p.127.

Nas comparações da PET com outras técnicas como MRI (Imagem por ressonância nuclear magnética) e USE (Ultra-som endoscópico), o desempenho da PET foi tão bom ou melhor. Nos dois estudos usando USE (Inokuma, 1995 e Mertz, 2000), os intervalos para USE foram maiores e a PET melhor, mas em um terceiro estudo, os intervalos de confiança foram mais estreitos e a PET superior apenas em reduzir os falso-positivos (Rajput et al, 1998). Em um estudo comparando PET com MRI, PET foi mais sensível e específica (Koyoma, 2001)

Não foi identificada nenhuma subpopulação com maior ou menor benefício que a população geral, mas informação insuficiente e populações geralmente homogêneas limitaram a avaliação. Por exemplo, apenas 7 estudos mencionaram tamanho do tumor e dentro destes apenas 8 lesões com menos de 2 cm foram mencionadas. Também, a sensibilidade e especificidade não foram diferentes entre aqueles referidos para a PET por causa de massa pancreática que aqueles referidos por outras razões.

b) *Performance diagnóstica da PET-FDG associada a outras técnicas de imagem comparada a imagem convencional isolada (TC, MRI, ultrasom endoscópio) na detecção do câncer pancreático metastático*

Foram identificados 9 estudos relativos a esta situação, geralmente consistentes em demonstrar uma tendência a maior sensibilidade da PET comparada à imagem convencional. A especificidade da PET na detecção de metástase, por outro lado, tendeu a ser menor que as obtidas com outras tecnologias comparadas. Futuros estudos são necessários para uma avaliação mais definitiva da performance relativa do teste.

Nenhum estudo caracterizou de forma particular a sensibilidade e especificidade do teste por características dos pacientes ou doença, não permitindo identificar subgrupos de populações onde a PET se mostrasse mais útil na identificação de câncer pancreático com metástases. Nos estudos examinados para avaliar acurácia da PET na detecção de metástase, detalhes sobre as populações e características dos tumores eram incompletamente relatadas. Apenas falso-negativos foram mencionados em 3 estudos que discutiam tamanho das metástases. A PET foi comparada à TC para

invasão local (estruturas vasculares ao redor do tumor) em apenas um estudo não apresentando resultados superiores aos obtidos com a TC.

**Tabela 57– AHRQ - Estimativas da sensibilidade e especificidade da PET na detecção de metástases de Câncer de Pâncreas**

Estudo	Sensibilidade	IC 95%	Especificidade	IC 95%
Mertz 2000 – PET	0.871	0.702-0.964	0.500	0.0676-0.932
Nakamoto 1998 – PET	0.917	0.615-0.998	0.909	0.709-0.989
Delbeke 1999 – PET e CT – Estádio I	1.00	0.541-1.00	0.558	0.399-0.709
Delbeke 1999 – PET and CT – Estádio II	0.00	0.00-0.308	0.359	0.212-0.528
Delbeke 1999 – PET and CT – Estádio III	0.167	0.0209-0.484	0.378	0.225-0.552
Mertz 2000 – CT	0.516	0.331-0.698	0.250	0.0063-0.806
Nakamoto 1998 – CT	0.667	0.349-0.901	1.00	0.845-1.00
Delbeke 1999 – CT Estádio I	1.00	0.541-1.00	0.581	0.421-0.730
Delbeke 1999 – CT Estádio II	0.700	0.348-0.933	0.564	0.396-0.722
Delbeke 1999 – CT Estádio III	0.0833	0.0021-0.385	0.378	0.225-0.552
Delbeke 1999 – CT Estádio IV	0.476	0.257-0.702	0.500	0.306-0.694
Mertz 2000 – USE	0.931	0.772-0.991	0.750	0.194-0.994
Nakamoto 1998 – US	0.667	0.349-0.901	1.00	0.846-1.00
Bares 1993 – PET – LN	0.889	0.518-0.997	1.00	0.541-1.00
Bares 1993 – CT – LN	0.222	0.0281-0.600	0.750	0.194-0.994
Bares 1993 – PET – Fígado	0.800	0.284-0.995	0.100	0.692-1.00
Bares 1993 – CT – Fígado	0.600	0.147-0.947	0.800	0.444-0.975
Bares 1994 – PET – LN	0.765	0.501-0.932	0.826	0.612-0.951
Bares 1994 – CT – LN	0.176	0.038-0.434	0.565	0.345-0.768
Bares 1994 – PET – Fígado	0.571	0.184-0.901	0.879	0.718-0.966
Bares 1994 – CT – Fígado	0.286	0.0367-0.710	0.667	0.482-0.820
Diederichs 1999 – PET – LN	0.489	0.337-0.642	0.625	0.354-0.848
Diederichs 1999 – PET – Fígado	0.700	0.457-0.881	0.942	0.858-0.984
Keogan 1998 – PET – LN	0.500	0.0676-0.932	1.00	0.839-1.00
Keogan 1998 – CT – LN	0.760	0.194-0.994	1.00	0.839-1.00
Zimny 1997 – PET – LN	0.462	0.266-0.666	-	-
Zimny 1997 – PET – metástase	0.516	0.330-0.698	-	-

Obs: CT – Tomografia Computadorizada; US – Ultra-som; USE – Ultra-som Endoscópico; ERCP – colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Fonte: AHQR, 2004, p.128.

*c) Detecção de doença residual ou recorrente após tratamento primário do câncer pancreático*

Apenas um artigo avaliou o uso da PET na detecção de doença residual/recorrência de carcinoma pancreático após tratamento inicial, tendo como objetivos a avaliação de acurácia e do impacto na escolha terapêutica. Rosen (1998) em estudo onde 9 pacientes

foram avaliados com PET antes e após quimio e radioterapia, identificou 4 que responderam a terapêutica, 3 lesões estáveis e 2 que progrediram, enquanto a TC não foi capaz de identificar nenhum dos que responderam e apenas um dos que tiveram progressão da doença. O estudo indicou maior discriminação entre os pacientes usando PET em comparação com a TC sendo as diferenças significativas. Especificamente, 4 pacientes que responderam ao tratamento pela PET não foram identificados por TC e todos foram submetidos à ressecção com sucesso, enquanto 8 pacientes com recorrência pós-ressecção tenham sido corretamente identificados pela PET mas com resultados indeterminados pela TC. A sensibilidade da PET foi de 92,3% (IC 95% 81,5 – 97,9), enquanto a especificidade foi de 84,6% (IC 95% 54,5 – 98,1). Os valores observados para a TC foram, respectivamente para sensibilidade e especificidade, de 65,4% (IC 95% 50,9 – 78,0) e 61,5% (31,6 – 86,1).

Outra revisão que também abordou esta neoplasia foi a da HTAC de 1999, primeira a ser empreendida e que abrangeu 5 artigos, dos quais quatro (Bares, 1993; Bares, 1994; Kato, 1995; Inokuma, 1995) também foram incluídos na revisão da AHRQ. O único artigo avaliado na revisão da HTAC, não incluído na avaliação da AHRQ, foi o de Stollfus (1995), que empregou a mesma amostra de outro estudo publicado posteriormente (Diederichs, 1999) e que foi incluído na revisão da AHRQ. O estudo de Stollfus (1995) encontrou valores de sensibilidade e especificidade da PET para a detecção de câncer de pâncreas primário de 95% e 90%, respectivamente. Já para a TC esses valores foram de 80 e 70%. Os revisores chamam a atenção, entretanto, que a performance da PET foi similar a de outras técnicas de imagem em termos de sensibilidade e especificidade no estudo de Bares (1993) e de sensibilidade no estudo de Inokuma, embora neste último a especificidade da PET tenha sido melhor. Por fim, os revisores apontam que a PET apresentou melhor performance na detecção de metástases em linfonodos do que a TC e a US. Para metástases hepáticas, apresentou melhor performance que a TC, mas similar ou inferior à performance da US. Entretanto, os revisores chamaram atenção para o fato de apenas dois estudos terem avaliado essa indicação.

## **Conclusão**

Em geral, pode ser observado que a PET apresentou uma acurácia levemente superior a das demais tecnologias de imagem avaliadas na diferenciação de lesões pancreáticas primárias benignas de malignas. Para detecção de metástases, os resultados apontam para uma maior sensibilidade da PET em relação a outras tecnologias de imagem, porém com menor especificidade. Esses resultados devem, entretanto, ser confirmados

por outros estudos. Também faltam estudos que permitam avaliar o impacto clínico do uso da PET e seu papel na detecção de doença residual ou recorrente após tratamento primário do câncer pancreático.

## **Sarcoma**

### **Aspectos Gerais**

Os sarcomas de partes moles surgem primariamente dos tecidos conectivos do corpo: fibroso, adiposo e muscular. O sarcoma também pode se desenvolver nos ossos.

Nos casos de câncer infantil, o rhabdomiosarcoma é o tipo de sarcoma de partes moles mais comum em crianças de 0 a 14 anos. Ele representa cerca de 60% dos casos de sarcomas de partes moles em crianças com menos de 5 anos de idade e 50% no restante do grupo etário até 14 anos de idade. Em termos globais de câncer entre crianças, o rhabdomiosarcoma representa aproximadamente 3,5% dos casos de câncer de 0 a 14 anos de idade e 2% dos casos de câncer entre adolescentes e adultos jovens de 15 a 19 anos. As estatísticas americanas demonstram que o tumor de partes moles é um pouco mais freqüente entre meninos e em crianças negras.

Os outros tipos de sarcoma de partes moles são mais raros entre crianças e se desenvolvem mais em adolescentes. São eles: o fibrosarcoma, o fibrohistiocitoma maligno, o sarcoma sinovial, o leiomioma (tecido muscular liso), o liposarcoma (tecido adiposo), o angiosarcoma e o hemangiopericitoma maligno (vasos sanguíneos) e o condrosarcoma (cartilagem) e outros. Em crianças, os tumores são normalmente classificados como sendo rhabdomiosarcomas (RMS) ou não-rhabdomiosarcomas (não-RMS).

Existem dois grupos principais de RMS: embrionário (cerca de 75% dos casos de RMS) e o alveolar. Estes dois tipos tendem a se desenvolver em partes diferentes do corpo. A incidência do tipo embrionário de RMS é bem maior entre crianças de 0 a 4 anos de idade, enquanto o tipo alveolar é similar entre todos os grupos etários de crianças, adolescentes e jovens adultos.

O RMS geralmente origina-se no músculo esquelético ou músculo estriado. Embora possa se desenvolver em qualquer tecido muscular, normalmente o RMS é encontrado na cabeça e pescoço (incluindo o globo ocular), no trato gênito-urinário ou nas extremidades. Outros locais menos freqüentes incluem o tronco, região intratorácica, o trato gastrointestinal (incluindo o fígado e vesícula biliar) e a região perineal/anal. O tumor tem a tendência de se desenvolver e espalhar-se pelo corpo rapidamente, mas os seus sintomas são bastante óbvios comparados a outros tipos de câncer infantil.

Relativamente pouco é conhecido sobre a etiologia do RMS. Nenhuma associação tem sido encontrada entre o RMS e substâncias tóxicas, poluição do ar ou água, utilização de drogas, raios X durante gravidez ou com o trauma. Há evidências, contudo, que pessoas portadoras de certas condições têm um risco maior para desenvolver o RMS. Algumas famílias têm uma tendência herdada para adquirir não só o rabdomiosarcoma, mas tumores de mama e do cérebro. São vulneráveis famílias com a síndrome Li-Fraumeni (mutação do gene P53 com tendência para desenvolver câncer de mama e partes moles); crianças com a síndrome de Beckwith-Wiedemann (doença genética caracterizada por anomalias diversas, especialmente a macroglossia) têm um risco alto de desenvolver o tumor de Wilms, um tipo de tumor renal, mas podem, também, ter risco maior para desenvolver o RMS. A neurofibromatose, também conhecida como doença de Von Recklinghausen, aumenta o risco para câncer múltiplo dos nervos, mas tem uma associação fraca, também, com o RMS. Estas condições são muito raras e correspondem a apenas uma pequena fração dos casos de RMS, mas indicam que a chave na compreensão da doença está no estudo dos genes e como estes funcionam na fase inicial da vida para controlar o crescimento celular e seu desenvolvimento.

O tipo de tratamento depende da localização do tumor, do grau de extensão da doença e do aspecto da célula cancerosa sob o microscópio, ou seja, de qual a sua etiologia. Existem três tipos de tratamento, sendo a cirurgia é o tratamento comum para RMS quando a remoção do tumor por completo é possível. Caso a localização do tumor não permita a remoção completa; a radioterapia pode ser sugerida após a cirurgia, acompanhada de quimioterapia.

Em casos de RMS que recidivam após tratamento anterior, o transplante de medula óssea é uma opção terapêutica cada vez mais utilizada.

### **A Tomografia por Emissão de Positrons nos Sarcomas**

Duas agências internacionais de ATS produziram revisões sobre a utilidade e performance da PET no sarcoma de partes moles durante o período de 2000-2002: Agency for Health Research and Quality – AHRQ (2002) e Medical Services Advisory Committee - MSAC (2001). Detalhes destas revisões encontram-se sumarizadas no quadro abaixo:

**Tabela 58— Sumário das revisões de ATS sobre uso da PET no Sarcoma**

Agência	Período da revisão	Base de dados	Método	Nº artigos completos	Foco	Indicações da PET
MSAC 2001(b)	-	Medline Cochrane HSRProj HSTAT HSR Tools DIRLINE CINAHL EBM Reviews EMBASE ISTAHC NHS DARE EED HTA HealthSTAR	Revisão sistemática	24	Capacidade diagnóstica	Estadiamento inicial
AHRQ 2002(a)	1988-2000	Medline Embase	Revisão sistemática	35	Capacidade diagnóstica Efeito nos resultados de saúde	Estadiamento inicial

A Medical Services Advisory Committee (MSAC) avaliou, em 2001, a acurácia e capacidade diagnóstica da PET para o sarcoma de partes moles, com foco na investigação inicial dos casos recém-diagnosticados. A metodologia utilizada foi à revisão sistemática, totalizando 24 artigos completos de várias bases de dados. Os pesquisadores revisaram as publicações que comparavam a PET com imagens convencionais – TC, MRI, SPECT.

Abaixo estão apresentadas as tabelas com os dados de acurácia da PET no Sarcoma de parte moles realizadas pela MSAC.

**Tabela 59 — MSAC 2001(b) — Acurácia diagnóstica da PET na detecção de metástases de Sarcoma**

Indicação	Estudo	Nº	PET					TC				
			Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur
Detecção de Metástases pulmonares	Lucas et al, 1998	62 pac. 70 scans	86,7%	100	100	96,50%	97,10%	100%	96,4%	88,2%	100,0%	97,1%

Legenda: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo; Acur = Acurácia, NR — Embora seja relatado que foi realizado ter sido realizado, os resultados não estão descritos no artigo.

Fonte: Adaptado de MSAC, 2001(b), p.77.

**Tabela 60 — MSAC 2001(b) — Acurácia diagnóstica da PET na detecção de recorrência tumoral local de Sarcoma**

Indicação	Estudo	Nº	PET					TC					MRI					
			Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur	
Recorrência Local	Schwartzbach et al, 2000	37 (lesões)	88,0%	92,0%	95,0%	80,0%	89,0%											
	Kole et al, 1997	17 pac. PET 15 pac. TC/MRI	93,0%	100,0%	100,0%	67,0%	94,0%	77,0%		83,0%		67,0%						
	Lucas et al, 1998	72 PET 67 MRI (lesões)	73,7%	94,3%	82,4%	90,9%	88,8%						88,2%	96,0%	88,2%	96,0%	94,0%	

Legenda: Se = Sensibilidade; Esp = Especificidade; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo; Acur = Acurácia, NR — Embora seja relatado que foi realizado ter sido realizado, os resultados não estão descritos no artigo.

Fonte: Adaptado de MSAC, 2001(b) –p.82.

Os pesquisadores da Agência australiana concluíram que a PET parece oferecer informação adicional sobre imagens convencionais na detecção de doenças avançadas em pequena proporção de pacientes com Sarcoma com metástases viscerais.

Na detecção de metástases do pulmão, a PET parece ter uma acurácia semelhante ao TC. Alguns dados sugerem que PET pode ser capaz de distinguir entre lesões benignas e malignas no osso e nos tecidos moles, embora a sensibilidade parece depender do grau de malignidade. A PET pode fornecer informações úteis sobre o grau do tumor, particularmente para lesões com graus intermediários e elevados. Entretanto, a tecnologia parece ter baixa sensibilidade em distinguir baixos graus de lesões malignas no início das lesões. O papel da PET em graduar tumores requer avaliação adicional em um grupo menos heterogêneo de pacientes.

A detecção do metabolismo do tumor pela PET pode permitir identificar o local mais apropriado para a biópsia. Desde que o grau do tumor é um importante fator no planejamento do tratamento, melhorar as características histológicas pode aperfeiçoar a seleção do tratamento e a estratificação do prognóstico. Entretanto, o impacto dessa mudança clínicas na saúde dos pacientes permanece obscuro nesse estágio.

A PET pode ser útil na detecção de doenças localmente recorrentes em pacientes com Sarcoma mas seu papel na avaliação da resposta do tratamento requer avaliações adicionais.

A AHRQ Technology Assessment foi outra Agência de ATS que o papel do FDG-PET no diagnóstico, estadiamento e manuseio do sarcoma de partes moles. Em uma revisão sistemática de 2002, seus pesquisadores elegeram como foco da avaliação a *performance* do teste diagnóstico (sensibilidade e especificidade) do FDG-PET para: distinguir lesões benignas e malignas no sarcoma de partes moles; distinguir sarcoma

de partes moles de baixo grau dos de alto grau; *performance* do FDG-PET comparando com as técnicas convencionais (TC, RNM) entre pacientes com sarcoma de partes moles com respeito a: diagnóstico primário; recorrência loco-regional e diagnóstico de metástases.

A metodologia utilizada foi à revisão sistemática das bases de dados do Medline e Embase, totalizando 35 estudos completos. Os aspectos avaliados foram: acurácia diagnóstica; mudança de diagnósticos pré-pós; impacto na escolha terapêutica e impacto no resultado em saúde.

Os pesquisadores incluíram vinte artigos na revisão sistemática. Pela interpretação qualitativa, a sensibilidade do FDG-PET variou de 91 a 100% e a especificidade variou entre 26 a 88% no diagnóstico das lesões primárias. Quando um SUV (Valor de Captação Padronizado)<sup>28</sup> *cut-off* > ou = 2.0 foi usado para avaliar lesão primária, a sensibilidade variou entre 64 e 100% e especificidade entre 71 e 100%. A *performance* diagnóstica foi similar para lesões primárias e recorrentes. Os dados foram limitados na comparação com RNM e TC, demonstrando nenhuma diferença entre FDG-PET e estas modalidades de imagem para diagnóstico da recorrência e doença metastática.

Os pesquisadores concluíram que a FDG-PET possui “muito boa” habilidade na discriminação das lesões de partes moles primárias e recorrentes. FDG-PET pode ser útil na gradação do tumor, mas oferece inadequada discriminação entre tumores de baixo grau e lesões benignas. Inexistiam dados para avaliação do impacto do FDG-PET nos desfechos clínicos e na utilidade do FDG-PET para avaliação da resposta terapêutica.

## **Conclusão**

As avaliações por ATS no Sarcoma de partes moles são escassas na literatura, talvez em consequência da baixa incidência deste tipo de tumor na população geral, com maior relevância nas faixas etárias mais jovens.

Não existem dados populacionais sobre incidência do Sarcoma de partes moles na população brasileira.

A publicação pelas Agências de ATS nos anos 2001 e 2002 caracterizou-se como sendo de qualidade e robustez nas conclusões. As duas publicações, AHQR em 2002

---

<sup>28</sup> SUV (Valor de Captação Padronizado) corrige a dose de radio-traçador administrada, peso do paciente e nível de glicose plasmática.

e MSAC em 2001, apresentaram um número razoável de artigos analisados e bom delineamento dos estudos.

As conclusões foram que existe consenso para recomendação da PET na discriminação das lesões de partes moles primárias e recorrentes. A FDG-PET pode ser útil na graduação do tumor, mas oferece inadequada discriminação entre tumores de baixo grau e lesões benignas. Existem dados insuficientes para avaliação do impacto do FDG-PET nos desfechos clínicos e na utilidade do FDG-PET para avaliação da resposta terapêutica.

## **Câncer de Tireóide**

### **Aspectos Gerais**

Um nódulo de tireóide palpável pode ser diagnosticado em 4 a 7% da população adulta, sendo cerca de seis a nove vezes mais freqüentemente observado em mulheres do que em homens. Quando se consideram séries de autópsia, essa prevalência pode chegar a 50%. Apesar de comuns, a maioria dessas lesões é benigna.

Apenas 5% dos nódulos tireoidianos são malignos, sendo estimada uma incidência de câncer de tireóide em torno de 2,5/100.000 habitantes/ano e uma mortalidade proporcional de cerca de 0,2%. Esses valores podem ser mais elevados nas áreas contaminadas por radiatividade (por exemplo, Chernobyl) ou em pacientes que sofreram irradiação de cabeça e pescoço, fator de risco mais fortemente associado ao desenvolvimento deste tipo de câncer (Thorneycroft, 2004). O câncer de tireóide pode ocorrer em qualquer idade, embora seja mais comum a partir dos trinta anos de idade. Adicionalmente, é cerca de duas a três vezes mais comum entre as mulheres do que entre homens.

No Brasil, nos dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, um dos registros mais antigos e que apresenta indicadores de qualidade dentro da faixa recomendada, observou-se no período compreendido entre 1996 e 2000 uma taxa de incidência de 1,6/100.000 habitantes.ano entre homens e de 1,9/100.00 nas mulheres. Empregando-se como referência para o cálculo a população mundial padrão, as respectivas taxas padronizadas por idade foram de 6,5/100.000 habitantes.ano e de 7,1 /100.000 habitantes/ano (Brasil, 2004).

Os carcinomas tireoidianos são classificados em diferenciados (papilífero e folicular), não diferenciados (anaplásticos) e medulares (Monaco, 2003), sendo os carcinomas

papilíferos os mais frequentemente observados, seguidos pelos foliculares. Exceto pelos carcinomas anaplásticos, que apresentam alta letalidade, o prognóstico é geralmente bom. Estima-se uma sobrevivência global de 95% para carcinomas papilíferos, de 77% em 10 anos para carcinomas foliculares e de 85% em 10 anos para os carcinomas medulares com linfonodos negativos, porém de apenas 40% para aqueles que apresentam invasão ganglionar (Thorneycroft, 2004).

Pacientes com neoplasias tireodianas epiteliais (papilar ou folicular) ou medulares requerem avaliação da extensão da doença com vistas a definir o manuseio clínico. Antes do tratamento definitivo, o estadiamento permite determinar o grau de disseminação e, após o tratamento inicial, o seguimento visa detectar possíveis recorrências locais e/ou metástases à distância.

Para a maioria dos tipos tumorais, este seguimento se faz por biomarcadores séricos, tais como as tireoglobulina para os cânceres diferenciados, e a calcitonina e CEA para os cânceres medulares, que indicam a provável recorrência do câncer tireoidiano.

Embora a maioria dos cânceres diferenciados secreta tireoglobulina e capte iodo, as metástases desses cânceres são menos eficientes nesta captação que o tecido normal e apenas 50% das metástases de cânceres papilares e cerca de 33% das metástases de neoplasias foliculares são positivas na cintigrafia com iodo radioativo. Certos subtipos de cânceres diferenciados, como tumores das células de Hürthle, também são baixo captadores de iodo. A avaliação de pacientes com tumores insulares pobremente diferenciados, com variantes de células *tall* e colunar de câncer papilar e com neoplasias anaplásicas (indiferenciadas), também é dificultada pela ausência de marcadores tumorais e pela variabilidade na captação de iodo.

Para confirmar e localizar a recorrência e/ou metástases, são utilizados estudos de imagem, tal como a cintigrafia com  $I^{131}$  para os cânceres diferenciados ou a TC, cintigrafia para receptor de somastatina e a MRI para aqueles de origem medular. Entretanto, estas técnicas de imagem podem ser negativas em face de evidências bioquímicas de doença metastática e a PET tem sido proposta como um teste acurado para detectar doença metastática.

### **A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Tireóide**

Duas agências internacionais de ATS produziram revisões sobre a utilidade e performance da PET no câncer tireoidiano durante o período de 1980-2001: a AHRQ Agency for Health Research and Quality (AHRQ) e o HTAC (Health Technology Advisory Committee). Detalhes destas revisões encontram-se sumarizadas na tabela abaixo.

**Tabela 61 — Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Tiróide**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos	Foco	Indicações da PET
AHQR 2002 (b)	1980-2001	Medline Biosys Cancerlit	Revisão Sistemática	19	Capacidade diagnóstica  Mudança no manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Estadiamento pré- tratamento  Localização de metástases e/ou no estadiamento de câncer tireoidiano previamente tratado com suspeita de metástases nos quais as modalidades padrão de imagem falham / ou sabidamente não são úteis.
HTAC 1999	1993 - 1996	Medline Relatórios da HTAC	Revisão da literatura	2	Capacidade diagnóstica	Caracterização de lesão tireoidiana (benigna vs. maligna)  Pesquisa de linfonodos metastáticos após tireoidectomia e iodo radiotivo. .

As duas Agências apresentaram como foco da revisão a avaliação da acurácia da PET, sendo que a revisão da AHRQ abordou, adicionalmente, a influência da tecnologia no manuseio diagnóstico ou terapêutico das pacientes com suspeita ou confirmação da neoplasia.

A revisão da HTAC de 1999 foi a primeira empreendida ficando restrita a apenas 2 artigos. O primeiro (Bloom et al., 1993) objetivou avaliar a acurácia da PET na diferenciação de lesão benigna de maligna. Já o segundo (Grunwald et al., 1996), comparou a PET a outros métodos (determinação sérica de tireoglobulina, cintigrafia de corpo inteiro com Tc-MIBI<sup>99m</sup> ou com I<sup>131</sup>) para a identificação de metástases em pacientes previamente tratados com tireoidectomia e I<sup>131</sup>. O pequeno quantitativo de estudos e os diversos problemas metodológicos apresentados levaram os revisores a concluir que faltavam evidências que suportassem, naquele momento, o uso do PET para as indicações sob exame.

A revisão da AHQR foi publicada em 2002 [AHRQ, 2002(b)], tendo incluído 19 artigos completos que buscaram avaliar as seguintes indicações:

- ✓ Estadiamento inicial, pré-tratamento de pacientes com câncer de tireóide diferenciados que comumente não captam radioiodo.
- ✓ Localização de metástases e/ou no estadiamento de câncer tireoidiano previamente tratado com suspeita de metástases nos quais as modalidades padrão de imagem falham ou sabidamente não são úteis (tireoglobulina elevada e cintigrafia de corpo inteiro negativa)

- ✓ Na mesma população acima avaliar se a PET afeta os resultados em saúde ou altera o manuseio clínico / terapêutico e os resultados em saúde.

Onze estudos preencheram os critérios para avaliar a performance diagnóstica da PET em diagnosticar câncer tireidiano diferenciado metastático, sendo que 3 deles incluíam pacientes relatados em outros estudos (Wang et al, 1999; Linde et al, 1999; Yeo et al, 2001). Um total de 244 indivíduos foi incluído, com as seguintes características demográficas similares entre os estudos: faixa etária entre 20-70, idade média de 40-50 anos e 2/3 ou mais de mulheres. Cerca de 60 a 70% dos cânceres diferenciados eram papilares e 30 a 40% foliculares, com 2 estudos incluindo apenas cânceres papilares. Entre os estudos, a sensibilidade variou de 62% a 100% e a especificidade entre 0 e 100%. Usando um modelo de efeito randômico para calcular a sensibilidade e especificidade média entre os estudos, a sensibilidade combinada foi de 84% (intervalo de confiança de 95% de 73-91%) e a especificidade combinada de 56% (intervalo de confiança de 95% de 27-82%). Esses resultados médios não estavam de acordo com nenhum dos resultados encontrados nos estudos isolados, além de apresentarem grande variabilidade, o que pode ser explicado pela grande variabilidade da performance do teste entre os estudos e o tamanho de amostra reduzido avaliado pela maioria dos estudos.

Em particular, quase todos os estudos tinham número muito pequeno de pacientes sem doença metastática (apenas dois tinham mais de 10 indivíduos nessa condição), o que torna as estimativas de especificidade não confiáveis.

Sete estudos continham dados sobre a PET em indivíduos com câncer medular tratado, calcitonina elevada (em 3 estudos aumento do CEA) e outros testes de imagem negativos mas apenas 6 preencheram os critérios que permitiam avaliar a performance da PET em diagnosticar câncer tireidiano medular.

A bateria exata de testes de imagem realizados variava de estudo para estudo e de indivíduo para indivíduo. Os estudos relatavam entre 1 a 6 pacientes e um total de 17 pacientes foram incluídos nos seis estudos considerados. Como decorrência do pequeno número de pacientes envolvidos, bem como da dificuldade de assinalar alguns pacientes as categorias de performance do teste, estimativas confiáveis da performance da tecnologia não puderam ser feitas. A simples adição de todos os pacientes que tinham exames verdadeiramente positivos, falso negativos, verdadeiramente negativos e falso positivos, permitiu calcular uma sensibilidade de 92% (N=13) e especificidade de 50% (N=4), com um diagnóstico final de doença

metastática em 76%. Estes resultados, contudo, devem ser interpretados como estimativas preliminares e altamente especulativas.

**Tabela 62— AHRQ, 2002(b) — Acurácia da PET na detecção de metástases em Câncer de Tireóide previamente tratado com sugestão de metástase (tireoglobulina elevada e cintigrafia de corpo inteiro negativa)**

Estudo	VP (n)	FN (n)	VN (n)	FP (n)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Prevalência de Tumor Tireoidiano Metastático (%)
Grunwald, 1999 <sup>a</sup>	35	5	25	0	88	100	62
Helal, 2001	25	1	8	3	96	73	70
Chung, 1999	17	1	4	0-1 <sup>b</sup>	94	80 or 100 <sup>b</sup>	78-82 <sup>b</sup>
Wang, 1999 <sup>c, d</sup>	12	5	0	1	71	[0]	94
Wang, 1999 <sup>c, e</sup>	13	5	1	4	72	20	78
Brandt-Mainz, 1998	8	5	1	0	62	[100]	93
Grunwald, 1997 <sup>a</sup>	7	2	≥ 1 <sup>f</sup>	2	78	≥ 33 <sup>f</sup>	≤ 75 <sup>f</sup>
Alnafisi, 2000	6 <sup>g</sup>	1 <sup>g</sup>	0	4	86 <sup>g</sup>	0	64
Van Tol, 2000 <sup>h</sup>	1-5 <sup>i</sup>	0	0	10-6 <sup>i</sup>	100	0	9-45 <sup>i</sup>
Frilling, 2000	9	2	0	0	82	--	100
Muros, 2000	6	0	1	3	100	25	60
Stokkel, 1999	7	0	3	0	100	100	70

Obs: VP = verdadeiro positivo; FN = falso negativo; VN = verdadeiro negativo; FP = falso positivo; n = Número de pacientes; Tg = Tireoglobulina

Estudos com pelo menos 10 pacientes em cada grupo com e sem lesão metastática

<sup>a</sup> Pacientes de Grunwald, 1997 podem também ter sido incluídos em Grunwald, 1999

<sup>b</sup> Pouco claro se o único falso positivo tinha níveis de tireoglobulina elevados

<sup>c</sup> Incluído na tabela sob Wang, 2000.

<sup>d</sup> Apenas indivíduos com TG elevada.

<sup>e</sup> Pacientes Tg ou anticorpo Tg elevadas.

<sup>f</sup> Sem dados relatados sobre os pacientes com PET negativo.

<sup>g</sup> Pet Inicial. Um indivíduo com FN teve PET subsequente (porque elevou TG)

<sup>h</sup> Carta ao editor.

<sup>i</sup> Quatro pacientes com TC, MRI e/ou CXR concordantes com PET mas sem doença aparente no follow-up de 17-33 meses 17-33 meses

Fonte: AHRQ, 2002 p. 22.

Relatos sobre o efeito da PET nos resultados clínicos ou no manuseio clínico-terapêutico de pacientes com câncer tireoidiano diferenciado foram bastante escassos e incompletos, tornando a análise adequada muito difícil. Apenas sete estudos possuíam alguma informação: 6 estudos revisados por pares e uma carta. Entre os estudos, cerca de 80% dos indivíduos tiveram tratamento para doença metastática pós PET-positiva e próximo de 20% não tiveram nenhuma alteração no seu manuseio clínico. Na maioria dos estudos, está pouco claro se as decisões de tratamento foram influenciadas pelos resultados da PET. Cerca de 1/3 dos indivíduos tiveram cura relatada pós PET positiva e 1/3 tiveram recorrência do câncer; nenhum dado é fornecido sobre os indivíduos restantes. Definições

de cura, de recorrência e de duração do seguimento não foram, via de regra, consistente e adequadamente relatadas e, com freqüência, a duração do follow-up foi muito breve ou não relatada.

Nenhum estudo abordou resultados clínicos em pacientes com câncer tireoidiano diferenciado de subtipos que concentram pobremente iodo. Também inexistiram estudos avaliando o valor relativo ou incremental da PET em relação a outras técnicas de imagem no que concerne aos resultados clínicos.

No caso dos efeitos da PET no manuseio clínico ou nos resultados em saúde de cânceres tireoidianos medulares, apenas dois dos estudos continham dados a respeito. Dos 9 pacientes arrolados, 3 tiveram cura cirúrgica. Nenhuma informação sobre duração do follow-up estava disponível.

Dados sobre uso da PET em outras formas mais raras de câncer tireoidiano são muito insuficientes e impedem qualquer conclusão.

Os revisores chamam a atenção para as limitações da interpretação dos achados da revisão, em função da qualidade dos estudos e do valor dos dados relatados. Somente 2 estudos eram prospectivos e incluíam apenas indivíduos com evidências bioquímicas de metástases e testes de imagem negativos. Destes, apenas um preenchia os critérios mínimos para confiavelmente estimar a acurácia da PET (10 indivíduos com e sem doença metastática). A maioria dos outros estudos eram séries retrospectivas, alguns pareciam estar enviesados pela experiência dos autores e muitos incluíam populações mistas de indivíduos com diferentes tipos de doença e diferentes probabilidades de doença metastática. Nenhum estudo de câncer diferenciado incluía uma subanálise do valor da PET em pacientes com cintigrafia negativa e outros testes de imagem (TC, MRI, US). Estudos de câncer medular usavam diferentes baterias de testes “padrões”.

Adicionalmente, na maioria dos casos aqueles que interpretavam os exames PET não estiveram cegos aos dados clínicos, o que diminui a confiabilidade (especialmente para estudos que incluíam pacientes com outros testes de imagem positivos). Muitos estudos também usaram definições vagas ou qualitativas de *scan* positivo, tal como captação aumentada ou anormal de FDG e apenas raramente usaram valores quantitativos de captação padronizados (*standardized uptake values* - SUV). Padrões de referência (definição se um paciente tinha verdadeiramente ou não doença metastática) raramente estavam bem definidos e a maioria confiou no *follow-up* clínico para diagnosticar pacientes com PET negativo, ainda que não dessem uma clara definição de como o diagnóstico final foi feito clinicamente. Os limitados dados existentes sugerem que a PET possa afetar o manuseio de pacientes com cânceres do tipo diferenciado e que seu uso

possa resultar em cura de pelo menos 1/3 desses pacientes. Entretanto, a qualidade muito pobre dos estudos e a duração muito curta dos *follow-up* (quando relatada) não permitem retirar quaisquer conclusões mais definitivas. No caso dos pacientes com cânceres medulares e com outras formas mais raras de neoplasias da tireóide, os dados são muito insuficientes para qualquer estimativa do efeito da PET no manuseio terapêutico. A qualidade geral dos estudos era muito baixa e os tamanhos de amostra muito pequenos

### **Conclusão**

A qualidade geral dos estudos avaliados nas duas revisões era muito baixa. Os resultados sugerem que a PET possa afetar o manuseio de pacientes com cânceres do tipo diferenciado e que seu uso possa resultar em cura de pelo menos 1/3 desses pacientes. No entanto, conclusões definitivas dependem da realização de estudos com maior tamanho de amostra e melhor delineamento metodológico.

### **Câncer de Colo do Útero**

#### **Aspectos Gerais**

Os tumores uterinos são classificados em do colo ou cérvix uterina, do corpo e de localizações não especificadas. As categorias de corpo e não especificadas geralmente aparecem nas classificações como carcinomas não cervicais, o que contribui para um aparente aumento no número desse tipo de localização. Uma revisão efetuada em 1980 mostrou que 11% dos tumores classificados como não especificados tinha, na realidade, origem cervical.

Aproximadamente 90% dos cânceres cervicais são carcinomas de células escamosas (epidermóide) e cerca de 10% são adenocarcinomas. Carcinomas adenoescamosos e de pequenas células são raros. Sarcomas primários do colo são descritos ocasionalmente, assim como linfomas.

Estudos epidemiológicos mostram que o maior fator de risco para o desenvolvimento de carcinomas do colo pré-invasivos e invasivos é a infecção por papilomavirus (HPV). O vírus do papiloma humano e o Herpesvírus Tipo II (HSV) têm papel importante no desenvolvimento da displasia das células cervicais e na sua transformação em células cancerosas. O vírus do papiloma humano (HPV) está presente em 99% dos casos de câncer do colo do útero. Outros fatores de risco implicados incluem multiparidade, multiplicidade de parceiros sexuais, relações sexuais em idade precoce, baixa condição sócio-econômica e tabagismo.

Carcinomas micro-invasivos ou ocultos podem ser assintomáticos. Com o progresso da lesão para estádios mais avançados, sangramento vaginal pós-coito ou intermenstrual pode aparecer. Algumas vezes uma descarga vaginal aquosa pode ser o único sintoma.

A lesão precursora do câncer cervical é a displasia ou carcinoma *in situ* que pode se transformar em tumor invasivo. Esse processo, em geral, é muito lento. Estudos demonstraram que, em pacientes com carcinoma *in situ* não tratados, de 30 a 70% vão desenvolver câncer invasivo em um período de 10 a 12 anos. Em cerca de 10% dos casos, no entanto, a evolução pode se restringir a um ano.

Quando o tumor se torna invasivo, há a ruptura da membrana basal e invasão do estroma cervical. A extensão da lesão para o colo pode se manifestar ao exame clínico como uma ulceração, tumor exofítico ou infiltração de tecidos peri-uterinos, incluindo a bexiga e o reto. Além da invasão regional, o tumor pode se disseminar por via linfática ou sanguínea. Em alguns casos, pequenos tumores podem enviar metástases à distância não sendo esse, no entanto, o comportamento encontrado, via de regra. Em função dessa possibilidade, pacientes com lesões mesmo pequenas devem ser exploradas na busca de metástases.

O tratamento desse tipo de câncer vai depender do estágio de evolução da doença, podendo ser cirúrgico, quimioterápico, radioterápico ou combinado.

O prognóstico depende muito da extensão da doença no momento do diagnóstico. Com base nos dados disponíveis de Registros Hospitalares brasileiros, em média, a metade das pacientes com câncer de colo uterino tem um diagnóstico inicial em estágio III ou IV.

Entre os fatores que vão influir no prognóstico estão o estágio, volume e característica do tumor, o tipo histológico e a presença de invasão linfática e ou vascular. A presença de gânglios linfáticos comprometidos em cadeias pélvica e para-aórticas são bons preditores do estágio da doença e da sobrevida geral. A avaliação conclusiva da presença ou não desses gânglios deve ser buscada em todos os casos.

No contexto mundial, o câncer de colo de útero é o segundo mais comum entre mulheres (cerca de 468 mil casos novos). As maiores taxas de incidência encontram-se na América do Sul, Caribe, África sub-Saariana e no Sul e Sudeste da Ásia. Nos países desenvolvidos as taxas médias de incidência anuais ajustadas por idade são baixas (menores que 14/100.000). A incidência do câncer de colo de útero aparece na faixa etária de 20 a 29 anos e o risco aumenta rapidamente até atingir seu pico geralmente entre os 45 e 49 anos. Quase 80% dos casos novos ocorrem em países

em desenvolvimento onde, em algumas regiões, é o câncer mais comum entre as mulheres.

A mortalidade por câncer de colo de útero é substancialmente menor do que a incidência. Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos varia de 59 a 69%. Nos países em desenvolvimento, os casos são encontrados em estádios relativamente avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é de cerca de 49% após cinco anos.

Comparado a outras neoplasias, o câncer cérvico-uterino apresenta uma característica importante: há longo tempo dispõe-se de um exame de rastreamento da doença, o teste de Papanicolaou, capaz de detectá-la em fase incipiente e curável com medidas relativamente simples. A grande redução da incidência e da mortalidade, observada desde o início dos anos 60 na maioria dos países desenvolvidos, é atribuída à prática de Papanicolaou.

No Brasil, o câncer do colo do útero é a quarta causa de morte por câncer em mulheres, sendo o tipo mais comum em algumas áreas menos desenvolvidas do país. Sua ocorrência se concentra principalmente em mulheres acima dos 35 anos de idade.

Para os RCBP analisados, os maiores valores das taxas médias de incidência anuais ajustadas por idade por 100 mil mulheres foram encontrados no Distrito Federal (1996-1998: 50,7); Goiânia (1996-2000: 41,4) e Belém (1996-1998: 34,7). A menor taxa foi observada na cidade de Salvador (1997-2001: 14,3).

De acordo com dados absolutos sobre a incidência e mortalidade por câncer do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a taxa de mortalidade por essa doença no país vem apresentado um contínuo e sustentado aumento desde 1979, passando de 3,44/100.000 nesse ano, para 4,45/100.000 em 98, o que representa um aumento de 23% em 10 anos. Em 2000, o câncer de colo do útero foi responsável pela morte de 3.953 mulheres no Brasil. Para 2003, as estimativas sobre incidência e mortalidade por câncer previam 16.480 novos casos e 4.110 óbitos.

### **A Tomografia Por Emissão de Pósitrons no Câncer do Colo do Útero**

O potencial da PET para detecção de gânglios linfáticos comprometidos por metástases tumorais, chama a atenção para a sua eventual utilidade no câncer do colo do útero, já que a presença ou não desse tipo de envolvimento vai modificar o tipo de tratamento preconizado.

A PET pode fornecer informações que vão mudar a abordagem radioterapêutica indicando uma estratégia mais ou menos agressiva (como a redução da dose ou

duração do tratamento). Além disso, para o planejamento da radioterapia é importante se ter o mapeamento completo das cadeias ganglionares acometidas.

Duas agências de ATS realizaram revisões com a intenção de coletar as informações existentes e identificar o estado da arte nessa área: a agência australiana de avaliação tecnológica Medical Services Advisory Committee (MSAC), em 2001 (a), e a Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) em 2004.

A tabela abaixo sumariza os principais aspectos relativos a estas revisões.

**Tabela 63 — Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Colo de Útero**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos	Foco	Indicações da PET
MSAC 2001(a)	Até maio 2001	Medline Pre-Medline National Library of Medicine Health Services Research HealthSTAR HSR Tools DIRLINE CINAHL Australasian Medical Index (AMI) Biological Abstracts EBM Reviews – Best Evidence Current Contents EMBASE Cochrane Library NHS Centre for Reviews and Dissemination databases DARE EED	Revisão sistemática	4	Capacidade diagnóstica	Identificação da necessidade de radioterapia após histerectomia Planejamento do tratamento radioterápico Avaliação do uso do PET em pacientes antes da radioterapia radical ou quimioterapia
AHRQ 2004	1996 a 1/1/2004	Medline	Revisão sistemática	10	Acurácia diagnóstica	Detecção metástases pré-tratamento Detecção de câncer cervical residual pós-tratamento Detecção de câncer cervical recorrente pós-terapia

A revisão da MSAC pretendia identificar o potencial diagnóstico da PET nesse tipo de câncer, principalmente no planejamento de radioterapia para pacientes com doença localmente avançada. Para tal, ela fez uma busca de revisões prévias já realizadas por outras agências e dos trabalhos publicados nessa área. A MSAC não identificou nenhuma avaliação da tecnologia nessa área previamente realizada por outras agências de ATS, públicas ou privadas. A revisão da bibliografia selecionou

inicialmente noventa trabalhos tratando do tema. Desses, somente quatro preencheram os critérios de inclusão: Narayan et al, 2001; Reinhardt et al, 2001; Rose et al, 1999; e Sugawara et al, 1999.

A revisão pretendia identificar o potencial diagnóstico da PET nesse tipo de câncer, principalmente no planejamento de radioterapia para pacientes com doença localmente avançada.

A MSAC não identificou nenhuma avaliação da tecnologia nessa área realizada previamente por outras agências de ATS, públicas ou privadas.

A revisão da bibliografia selecionou inicialmente noventa trabalhos tratando do tema. Desses, somente quatro preencheram os critérios de inclusão: Narayan et al, 2001; Reinhardt et al, 2001; Rose et al, 1999; e Sugawara et al, 1999.

O resumo das avaliações observadas consta do quadro abaixo:

**Tabela 64 — MSAC 2001 — Sumário dos estudos sobre uso da PET no Câncer de Colo de Útero**

Estudo	Nº	PET					TC					MRI				
		Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur	Se	Esp	VPP	VPN	Acur
Reinhardt et al 2001	35	91	100	100	96	97						73	83	67	87	80
Rose et al 1999 gânglios para-aórticos gânglios pélvicos	32															
	32	75	92	75	92	86	NR	NR	NR	NR	NR					
	17	100	100	100	100	100	NR	NR	NR	NR	NR					
Sugawara et al 1999	21	86	100				57	100								
Narayan et al 2001 gânglios para-aórticos gânglios pélvicos	27															
	27	57	100	100	87	89						NR	NR	NR	NR	NR
	24	83	92	91	85	88						50	NR	NR	NR	75
Média gânglios para-aórticos gânglios pélvicos	59	67	95	83	89	88										
	41	91	94	95	89	92										

Legenda: N=número de casos; Se= sensibilidade; Esp= especificidade; PPV= valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo; Acur = acurácia; NR= realizado mas não referido

Fonte: MSAC, 2001 (a), p.33.

As principais conclusões desta revisão acerca da utilidade da tecnologia de imagem aqui tratada podem ser sumarizadas como:

1. Nos estudos avaliados, a PET parece ter melhor acurácia diagnóstica que a tomografia computadorizada e a ressonância magnética para avaliar paciente com câncer cervical, particularmente em termos de sensibilidade. Deve ser observado que essas conclusões estão baseadas em um número muito

pequeno de pacientes e em diferentes testes de performance e podem não ter significado estatístico.

2. A PET parece ter mais acurácia que a tomografia ou a ressonância para detectar gânglios pélvicos comprometidos em pacientes com câncer cervical.
3. Para detecção de gânglios para-aórticos, a PET parece ter menor sensibilidade que para evidenciar os gânglios pélvicos mas com comparável especificidade. Isso pode ser atribuído ao menor número de gânglios para-aórticos comprometidos em relação aos pélvicos.
4. Para doença em fases iniciais, a PET tem baixa sensibilidade, como também a ressonância magnética e a tomografia.
5. A PET tem o potencial de modificar o planejamento da radioterapia em pacientes com doença localizada avançada embora não se possa dizer o mesmo em outros estádios de evolução da doença. Também não está claro se as eventuais mudanças no planejamento da radioterapia, tenham efeitos positivos para as pacientes.

Mais recentemente, neste presente ano de 2004, a Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) realizou uma revisão sistemática dos trabalhos publicados de 1996 até janeiro de 2004, focando em três aspectos principais:

1. Detecção de metástases pré-tratamento de câncer cervical recém-diagnosticado, comparando a PET à imagem convencional (TC, linfangiografia, radiografia de tórax, urografia excretora)
2. Detecção de câncer cervical residual pós-tratamento
3. Detecção de câncer cervical recorrente pós-terapia

As abordagens 2 e 3 foram avaliadas em conjunto, devido a escassa bibliografia disponível sobre o assunto.

No tocante a primeira indicação — detecção de metástases pré-tratamento de câncer cervical recém-diagnosticado — foram selecionados 8 estudos, cujos resultados de sensibilidade e especificidades disponíveis estão listados no quadro abaixo.

**Tabela 65— AHRQ, 2004 – Sumário das estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na detecção de metástases ganglionares pré-tratamento no Câncer de Colo de Útero recém-diagnosticado**

Estudo	Sensibilidade	IC de 95%	Especificidade	IC de 95%
Belhocine 2002 – PET	0.704	0.498-0.862	0.984	0.955-0.997
Reinhardt 2001 – PET – Pt	0.909	0.587-0.998	1.00	0.858-1.00
Reinhardt 2001 – PET – Nódulo	0.809	0.581-0.946	0.993	0.974-0.999
Rose 1999 – PET – Nódulo	1.00	0.715-1.00	1.00	0.541-1.00
Sugawara 1999 – PET	0.857	0.421-0.996	1.00	0.692-1.00
Yeh 2002 – PET	0.833	0.516-0.979	0.967	0.828-0.999
Lin 2003 – PET	0.857	0.572-0.982	0.923	0.749-0.991
Belhocine 2002 – TC ou MRI	0.481	0.287-0.681	0.968	0.933-0.988
Reinhardt 2001 – MRI – Pt	0.727	0.390-0.940	0.833	0.626-0.952
Reinhardt – MRI – Nódulo	0.667	0.430-0.854	0.970	0.943-0.987
Sugawara 1999 – TC	0.571	0.184-0.901	1.00	0.692-1.00
Rose 1999 – TC – Nódulo	0.455	0.167-0.766	-	-

Obs.: IC = Intervalo de Confiança a 95%

Fonte: Adaptado de AHRQ, 2004, p. 66.

Uma limitação comum a todos os estudos foi a ausência de “cegueira” dos patologistas ou leitores do “padrão ouro”. Nessa primeira abordagem, as conclusões da agência foram que existiam boas evidências de que a PET era mais sensível que a TC e a MRI para detecção de metástases ganglionares retroperitoneais em pacientes com câncer cervical recém diagnosticado. Vários estudos retrospectivos usando a patologia como padrão ouro (Rose, 1999; Reinhardt 2001; Yeh, 2002; Lin 2003) encontraram sensibilidade superior da PET sobre as imagens convencionais, com especificidades comparáveis. Entretanto, os estudos são limitados por amostras pequenas de pacientes e resultantes intervalos de confiança muito grandes nas estimativas de sensibilidade e especificidade de ambas as modalidades. Além disso, dois estudos retrospectivos (Grigsby, 2001; Miller, 2003) demonstraram que os achados pré-tratamento da PET foram preditores da sobrevida livre da doença e, possivelmente, da sobrevida total, embora potenciais diferenças no tratamento baseada nos achados radiológicos não tenham sido controlados para a análise destes pacientes (ambos artigos da mesma instituição).

No tocante as indicações presentes nos itens 2 e 3 (detecção de doença residual e de recorrência pós-tratamento, a AHRQ considerou que dois estudos retrospectivos (Belhocine, 2002; Park, 2000) mostraram maior sensibilidade e especificidade comparável da PET em relação à imagem convencional na detecção de câncer cervical recorrente. Um terceiro estudo (Grigsby, 2003) demonstrou que

anormalidades pós-tratamento com exames PET prediziam menor sobrevida livre de doença, enquanto o aparecimento de novas alterações predizia menor sobrevida total.

**Tabela 66 — AHRQ, 2004 – Sumário das estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na detecção de Câncer de Colo de Útero residual pós-tratamento**

Estudo	Sensibilidade	IC de 95%	Especificidade	IC de 95%
Nakamoto 2002	1.00	0.478-1.00	0.600	0.323-0.837

Obs.: IC = Intervalo de Confiança a 95%

Fonte: Adaptado de AHRQ, 2004, p. 67.

**Tabela 67— AHRQ, 2004 – Sumário das estimativas de sensibilidade e especificidade da PET na detecção de recorrência de Câncer de Colo de Útero**

Estudo	Sensibilidade	IC de 95%	Especificidade	IC de 95%
Belhocine 2002 – PET	1.00	8.63-1.00	0.769	0.462-0.950
Park 2000 – PET	1.00	0.815-1.00	0.944	0.727-0.999
Sun 2001 – PET – local	0.857	0.572-0.982	0.833	0.359-0.996
Sun 2001 – PET – linfonodos	1.00	0.794-1.00	0.750	0.194-0.994
Sun 2001 – PET – para-aórticos	1.00	0.768-1.00	1.00	0.541-1.00
Sun 2001 – PET – metástases distantes	1.00	0.3980-1.00	1.00	0.794-1.00
Ryu 2003 – PET	0.903	0.742-0.978	0.761	0.699-0.816
Belhocine 2002 – TC ou MRI	0.480	0.278-0.687	0.846	0.546-0.981
Park 2000 – TC	0.778	0.524-0.936	0.833	0.586-0.964
Sun 2001 – PET – total	1.00	0.8240-1.00	0.00	0.00-0.975

Obs.: IC = Intervalo de Confiança a 95%

Fonte: Adaptado de AHRQ, 2004, p. 67.

A Agência concluiu que os dados sugeriam que a PET é mais sensível que as outras técnicas e tem potencial de melhorar o diagnóstico precoce do câncer recorrente. Entretanto, as amostras dos estudos eram pequenas e não se pode afirmar que um melhor ou mais precoce diagnóstico do câncer cervical recorrente em localizações extra-pélvicas conduziria a melhores resultados em saúde, exceto no conjunto de pacientes que não tinha recebido radiação previamente.

### **Conclusão:**

As duas revisões, ainda que separadas por um grande intervalo de tempo, são unânimes em afirmar que ainda que a PET pareça ter um papel potencial nesta neoplasia, o pequeno número de trabalhos publicados, os significativos problemas metodológicos encontrados e a escassez de evidências disponíveis não permitem conclusões mais afirmativas no presente momento desta síntese.

## **Câncer do Endométrio**

### **Aspectos Gerais**

O câncer de endométrio é a neoplasia ginecológica maligna mais comum nos Estados Unidos, representando cerca de 6% de todos os cânceres em mulheres. As estatísticas americanas projetam, para o ano de 2004, o aparecimento de 40.320 novos casos, com 7.090 óbitos. A incidência ajustada por idade caiu progressivamente entre os anos de 1978 e 1988, tendência que parece ocorrer em todo o mundo. Entre 1973 e 1978, identifica-se um aumento transitório na incidência, o que foi associado à introdução da reposição hormonal para o tratamento do climatério e da menopausa na prática médica mas não houve aumento da mortalidade.

No Brasil, as estatísticas são escassas. O Instituto Nacional do Câncer identificou em 1999, quatro casos atendidos em todas as unidades da Instituição, representando cerca de 0,1% do total de casos de neoplasias tratadas.

Além da reposição hormonal somente com estrogênio e sem uso concomitante de progesterona, identificaram-se como fatores de risco a obesidade (particularmente com distribuição androgênica de gordura), as dietas ricas em gorduras animais, a menarca precoce, a menopausa tardia, a nuliparidade, tumores feminilizantes do ovário e o uso de tamixofen.

A imensa maioria dos carcinomas do endométrio é representada pelo adenocarcinoma (75 a 80% dos casos). Outros tipos histológicos incluem o adenoacantoma, o carcinoma de células claras, o carcinoma papilar seroso, etc. Com base na diferenciação histológica são subdivididos em grau 1 (bem diferenciados), grau 2 (moderadamente diferenciados) e grau 3 (pouco diferenciados). Quanto mais indiferenciado for o tumor, mais rápido o seu desenvolvimento e pior o prognóstico.

O câncer de endométrio é curável na maioria dos casos. Para identificar a lesão, é necessário obter uma amostra direta do tecido endometrial. A disseminação metastática ocorre seguindo características específicas, sendo o acometimento de linfáticos pélvicos e para-aórticos bastante comum. Metástases à distância podem estar presentes nos pulmões, linfáticos inguinais e supra-claviculares, fígado, ossos, cérebro e vagina.

A maioria das mulheres com câncer de endométrio apresentam sangramento pós-menopausa. Em alguns casos uma descarga vaginal aquosa pode ser o único sintoma. Essa patologia é incomum em pacientes jovens mas quando ocorre pode cursar com hipermenorréia não usual.

O diagnóstico final é estabelecido pela biópsia endometrial ou curetagem uterina diagnóstica. A teleradiografia do tórax e a tomografia computadorizada podem identificar metástases à distância ou envolvimento ganglionar. O ultra-som transvaginal é usado para avaliar morfológicamente a espessura do endométrio. A histerectomia deve ser realizada para determinar o grau de disseminação da lesão.

Para predição do comportamento do carcinoma endometrial, os fatores prognósticos usualmente descritos são: o tipo histológico, o grau de diferenciação histológica, a infiltração miometrial, a citologia peritoneal, as metástases linfonodais e anexiais e a invasão do espaço linfovascular. Este último é considerado como fator prognóstico independente para o adenocarcinoma endometrial, pois ocorre em 35% dos casos metastáticos e só é observado quando existe infiltração do miométrio.

### **A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Endométrio**

A área de maior interesse relacionado ao uso da PET no câncer de endométrio ou cervical, é a utilização da tecnologia para planejamento da radioterapia em casos localmente avançados da doença. Outras áreas de interesse incluem o estadiamento inicial para seleção de tratamento, identificação do melhor campo de radioterapia e reestadiamento após tratamento.

Com a intenção de coletar as informações existentes e identificar o estado da área nessa área, a agência Australiana de avaliação tecnológica Medical Services Advisory Committee-MSAC, realizou em 2001 uma revisão das avaliações já realizadas por outras agências e dos trabalhos publicados nessa área. Foi a única agência com revisões nesta área identificada nesta pesquisa e uma síntese das características da revisão está disposta abaixo.

**Tabela 68 — Sumário de revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Endométrio**

Agência	Período revisão	Base de dados	Método	Nº artigos	Foco	Indicações da PET
MSAC 2001(a)	Até maio 2001	Medline/Pre-Medline National Library of Medicine Health Services Research HealthSTAR HSRProj HSTAT HSR Tools DIRLINE CINAHL Australasian Medical Index (AMI) Biological Abstracts EBM Reviews – Best Evidence Current Contents EMBASE Cochrane Library ISTAHC Online database DARE EED HTA Database)	Revisão sistemática	0	Uso da PET no câncer de endométrio para planejamento da radioterapia em casos localmente avançados da doença.	Identificação das pacientes que vão necessitar de radioterapia após a histerectomia. Planejamento do tratamento radioterápico.

A revisão pretendia identificar o potencial diagnóstico da PET nesse tipo de câncer principalmente no planejamento de radioterapia para pacientes com doença localmente avançada.

A PET pode, teoricamente, ser capaz de identificar com melhor acurácia os pacientes que vão necessitar de radioterapia após a histerectomia. A radioterapia é eficaz para diminuir a recorrência loco-regional da doença mas, também, produz efeitos deletérios. A identificação das pacientes que vão se beneficiar desse tipo de tratamento é, portanto, muito importante.

A PET também pode ajudar na identificação de metástases à distância e pode alterar o tipo de cirurgia, de curativa para paliativa. Da mesma forma pode indicar a radioterapia, quimioterapia ou terapia hormonal como condutas mais adequadas.

A agência não identificou nenhuma avaliação da tecnologia nessa área. Da mesma forma os cinco trabalhos científicos encontrados na pesquisa não preencheram os critérios mínimos de inclusão. Dessa forma não foi possível avaliar o papel da PET no câncer de endométrio.

## **Conclusões**

Não existem dados disponíveis para avaliar o papel da PET no câncer de endométrio.

## **Câncer de Bexiga**

### **Aspectos Gerais**

O câncer de bexiga é a segunda neoplasia maligna mais comum do sistema urinário. É uma doença que pode ser evitada, já que em grande parte é causada pela exposição a agentes carcinogênicos dos quais o mais comum é o tabaco. A maioria dos tumores de origem vesical é carcinomas de células transicionais. Outras neoplasias com linhagens celulares diferentes são bastante incomuns nessa localização. A maioria dos tumores está confinada às camadas celulares epiteliais ou transicionais da bexiga e são tratadas com facilidade por ressecção trans-uretral. Esses tumores têm geralmente crescimento lento e baixo potencial de produção de metástases. As lesões que invadem camadas mais profundas do órgão enviam metástases com mais frequência. Nos casos onde lesões à distância não estejam presentes tumores mais invasivos podem ser tratados e curados.

O tratamento da doença com a presença de lesão metastática é ainda marginal, apesar dos recentes avanços na terapêutica. Um pequeno percentual desses pacientes (cerca de 10%) tem sobrevida longa ou possibilidade de cura. O diagnóstico precoce e o estadiamento da neoplasia são, portanto fundamentais.

Em 1999, nos Estados Unidos, ocorreram 54.200 novos casos de câncer de bexiga diagnosticados e cerca de 12.100 pacientes vieram a óbito em função da doença. Os homens apresentam incidência três vezes maior da doença que as mulheres, provavelmente em função do maior consumo de cigarro pelo sexo masculino. Nesse aspecto, o hábito de fumar é considerado como o maior responsável pelo câncer de bexiga.

A incidência da doença está aumentando, provavelmente pelo desenvolvimento das técnicas de diagnóstico, e sua mortalidade vem caindo. A queda na mortalidade pode ser explicada pelo diagnóstico precoce e pelo desenvolvimento de novos e mais efetivos tratamentos.

No Brasil, as estatísticas não são extensas para esse tipo de tumor. O Instituto Nacional do Câncer assinala para o ano de 2000, 2015 óbitos por câncer de bexiga. Essa patologia ocupa o décimo-sexto lugar como causa de óbitos por doenças neoplásicas malignas.

O sintoma mais freqüente do câncer de bexiga é a hematúria. Os métodos de avaliação diagnóstica incluem a cistoscopia e a citologia urinária. A cistoscopia permite a visualização direta da lesão e possibilita a biópsia. O exame pode ser realizado ambulatorialmente com desconforto mínimo para o paciente.

O ultra-som também permite a identificação da presença de lesão vegetante e é em geral o primeiro exame a ser realizado.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são usadas para permitir a avaliação do grau de infiltração da parede vesical e/ou tecidos circunvizinhos e de possíveis lesões metastáticas por invasão ou à distância.

A identificação dessa situação é fundamental, já que o tratamento vai variar no caso de lesão superficial ou invasiva.

### **A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Bexiga**

A utilização do PET na avaliação do câncer de bexiga tem sido objeto de poucos estudos. A agência de avaliação tecnológica HTAC -Health Technology Advisory Committee-Minnesosta (Static Collection) realizou, em 1999, uma revisão sistemática da literatura disponível e dentro de critérios de seleção. Foi a única agência identificada no período do presente estudo, que efetuou tal revisão. As características principais desta revisão encontram-se apresentadas no quadro abaixo:

**Tabela 69— - Sumário das revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Bexiga**

<b>Agência</b>	<b>Período revisão</b>	<b>Base de dados</b>	<b>Método</b>	<b>Nº artigos</b>	<b>Foco</b>	<b>Indicações da PET</b>
HTAC 1999	1995 a 1997	Medline HSTAT Web	Revisão de Literatura	3	Capacidade diagnóstica	Detecção de tumor pré- vesical Detecção de metástases Detecção de doença recorrente

De 1994 a 1997 (período da busca para esse tema), a agência encontrou somente três trabalhos completos que preencheram os critérios mínimos de inclusão (Ahlström et al, 1996; Kosuda et al., 1997; Letocha et al, 1994).

O FDG e outros radiotraçadores são excretados por via urinária. Tal fato ocasiona a opacificação da bexiga e vias urinárias ocasionando superposição com áreas de hipercaptação, correspondentes eventualmente a tumor ou metástase. Para

ultrapassar essa dificuldade, preconiza-se o cateterismo vesical ou a irrigação da bexiga com soro fisiológico antes da injeção do traçador.

Em pacientes com câncer da bexiga, recorrente ou residual provados, Kosuda detectou apenas 60% das lesões devido à superposição da sombra vesical contrastada. No mesmo estudo, o FDG-PET foi capaz de discriminar lesão recorrente de lesão induzida pelo tratamento e identificou 100% das metástases à distância, mas a amostra inclui somente dois pacientes.

No estudo de Letocha, o traçador utilizado foi o C-MET (L-methyl-11C-methionine) e não houve identificação de nenhuma das lesões recorrentes existentes e provadas pela histologia. Os autores concluíram que a tecnologia tem baixa acurácia nesse tipo de patologia.

Ahlstrom identificou 15 (75%) dos tumores primários em 20 pacientes pré-irrigados com soro fisiológico. A TC conseguiu identificar mais dois tumores, ambos com 1 cm, além dos quinze demonstrados pelo PET, sendo, portanto mais efetivo que esse.

## **Conclusões**

A utilidade da PET nas investigações relacionadas com câncer de bexiga, usando tanto a FDG como o C-MET, é bastante questionável, ainda mais que os estudos selecionados para a revisão da HAC, única agência que trataou desta localização, foram constituídos de pequenas amostras de pacientes, não incluíram controles nem disponibilizaram as imagens.

## **Câncer de Rim**

### **Aspectos Gerais**

O câncer de células renais, também chamado de adenocarcinoma renal ou hipernefoma, pode ser curado com frequência nos casos de detecção precoce, quando a lesão ainda está restrita ao rim e aos tecidos peri-renais. A possibilidade de cura é inversamente proporcional ao tamanho da lesão e ao grau de disseminação. Mesmo quando linfáticos regionais ou vasos estão envolvidos pelo tumor, um número significativo de casos pode ser curado ou obter uma sobrevida prolongada.

Quando existem metástases à distância, a sobrevida livre de doença é restrita, embora alguns pacientes selecionados possam sobreviver depois da ressecção cirúrgica de todo o tumor identificado. Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito quando o tumor ainda está relativamente pequeno, já que a hematuria é a primeira manifestação e

ocorre precocemente. Esse fato facilita o tratamento cirúrgico ainda em fases iniciais de manifestação da doença. Aproximadamente 40% dos pacientes com hipernefromas estarão vivos após cinco anos.

Em alguns pacientes com doença local avançada ou com metástases, a evolução pode ser lenta, durando mesmo alguns anos. A recorrência tardia pode ocorrer em alguns casos.

O hipernefroma é um tipo de tumor onde a regressão espontânea pode ocorrer, existindo casos onde essa eventualidade está bem documentada mas esse comportamento é raro e não leva a uma sobrevida maior.

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha. Em pacientes com tumores disseminados, terapêuticas locoregionais tem papel importante para amenização dos sintomas. A quimioterapia tem demonstrado resultados limitados.

Aproximadamente 85% dos tumores renais são adenocarcinomas a maioria de origem tubular proximal. Os restantes 15% são carcinomas de células transicionais da pelve renal. Os adenocarcinomas podem ser divididos em dois tipos celulares, de células claras ou granulares embora possam ocorrer lesões onde os dois tipos celulares coexistem. Alguns autores relatam um pior prognóstico para os tumores com predominância de células granulares mas essa conclusão não é universalmente aceita.

A diferenciação entre adenocarcinomas e adenomas renais pode ser difícil. O diagnóstico é feito geralmente de forma arbitrária baseada no tamanho da lesão embora esse aspecto não possa ser valorizado isoladamente já que pequenos tumores com 0,5 cm podem emitir metástases.

Exames hematológicos demonstrando função hepática comprometida podem ocorrer, representando manifestação paraneoplásica. Em geral esse comprometimento desaparece com a remoção do tumor, não representando portanto necessariamente sinal de metástase hepática.

A exploração diagnóstica é feita pelo ultra-som e pela tomografia computadorizada.

Devido ao uso difundido desses métodos, a detecção incidental de massas renais está ocorrendo com maior frequência. A maioria desses processos expansivos corresponde a cistos renais mas neoplasias são identificadas sendo que em 5 a 10% dos casos o diagnóstico diferencial não pode ser estabelecido com segurança.

Nos casos onde essas duas tecnologias não sejam capazes de firmar o diagnóstico, a ressonância magnética deve ser usada.

As estatísticas brasileiras e mundiais a respeito da incidência desse tipo de câncer são escassas denotando sua baixa frequência. O Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde assinala para o ano de 1999 que o adenocarcinoma renal foi responsável por 0,8% do total de atendimentos das unidades da instituição, ou seja, 47 casos.

Da mesma forma que para todos os outros tipos de câncer, a detecção precoce da lesão e o correto estadiamento, são fundamentais para o estabelecimento de condutas terapêuticas adequadas o que destaca a necessidade de métodos de diagnóstico mais efetivos.

### **A Tomografia por Emissão de Positrons no Câncer de Rim**

Não são muitos os trabalhos publicados que abordam o tema. Desse modo, com a intenção de estabelecer o estado da arte nesse tema, a agência de avaliação tecnológica americana Health Technology Advisory Comitee-Minnesota (Static Collection)-HTAC, realizou em 1999 uma revisão sistemática da literatura disponível e dentro de critérios de seleção. Foi a única agência identificada no período de presente estudo, que efetuou tal revisão e os dados da revisão encontram-se dispostos abaixo.

**Tabela 70 — Sumário das revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Rim**

<b>Agência</b>	<b>Período revisão</b>	<b>Base de dados</b>	<b>Método</b>	<b>Nº artigos</b>	<b>Foco</b>	<b>Indicações da PET</b>
HTAC 1999	1997	Medline HSTAT Web	Revisão de literatura	1	Capacidade diagnóstica	Detecção de tumores renais. Avaliação de massa renal indeterminada.

No ano de 1997 (ano de busca) a agência identificou somente um trabalho que preencheu os critérios de seleção: Goldberg et al, 1997.

Esse autor avaliou a utilidade da FDG-PET na detecção de tumores renais e na caracterização de massas renais indeterminadas. Os pacientes receberam diuréticos para diminuir a concentração da FDG nos rins e as imagens foram então analisadas. Dez pacientes com tumores renais provados foram estudados. A FDG-PET estabeleceu o diagnóstico correto em nove e não foi conclusiva em um caso de paciente diabético.

Entre oito pacientes com massas renais indeterminadas, a PET identificou corretamente sete como lesões benignas mas rotulou erradamente como benigna uma lesão com 4 mm de tamanho. Não foram identificados casos falso-positivos o que levou os autores a afirmar que quando a PET é positiva para tumor, não há necessidade de aspiração do conteúdo da lesão e que uma PET negativa com aspiração também negativa, confirma benignidade sem necessidade de outras investigações.

### **Conclusões**

Os dados disponíveis são pobres e escassos, não permitindo avaliar a utilidade deste método de imagem nesse tipo de patologia.

### **Câncer de Sítio Primário Desconhecido**

#### **Aspectos Gerais**

O câncer de sítio primário desconhecido caracteriza-se como um câncer em que não se consegue determinar o órgão inicialmente acometido.

Corresponde de 2% a 12% de todos os novos cânceres diagnosticados<sup>29</sup>.

A neoplasia de local primário desconhecido é considerada quando há existência de um tumor maligno por confirmação, clínico-laboratorial ou anátomo-patológica, porém sem a origem do tumor primário.

Inclui-se nessa definição a inexistência de identificação do órgão com maiores possibilidades de ser o local inicial; ainda que haja indícios gerais de confirmação nos exames laboratoriais de doença tumoral, não há um exame específico de laboratório ou de método por imagem, do local específico.

Acredita-se, algumas vezes, que o tumor primário seja muito pequeno ou que tenha sofrido processo de involução. Outra dessas teorias infere que, durante as transformações evolutivas, o tumor tenha mudado seu genótipo e seu fenótipo.

A incidência de pacientes com câncer com o sítio primário desconhecido varia na literatura médica entre 2% e 12%, com a idade média em torno dos 60 anos e ligeira predominância do sexo masculino. Em pacientes com adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores neuro-endócrinos ou carcinomas indiferenciados, a

---

<sup>29</sup> Cecil – *Textbook of Medicine* – Approach to the patient with metastatic cancer, primary site unknown. Pag. 1079. 21<sup>st</sup> edition, 2000.

origem do tumor primário é estabelecida em apenas 9,7% a 20% dos pacientes<sup>30</sup>. As variabilidades tão expressivas acima mencionadas resultam de diferenças em: (a) nos testes e modalidades de imagem incluídos na bateria de testes diagnósticos empregados; (b) nas diferenças de *expertise* com os testes e métodos e com sua interpretação entre as diferentes instituições; e, (c) em algumas situações, seu assinalamento para determinados diagnósticos para facilitar codificação e reembolso pelos diferentes sistemas de saúde.

Para selecionar os regimes de quimioterapia de pacientes com cânceres desse tipo, conhecer a fonte tissular da metástese é mais importante que identificar a localização precisa do tumor primário. Habitualmente, isso pode ser obtido pela análise imunohistoquímica de material procedente de biópsia da metástese(s). Isto permite distinguir carcinomas de outras malignidades (por exemplo, sarcomas, linfomas e melanomas) e freqüentemente identifica a fonte do carcinoma (por exemplo, mama, pulmão, cólon, próstata, etc.). Investigadores hipotetizam que a PET com FDG pode ser útil nos casos onde a imunohistoquímica falha em identificar a fonte do carcinoma oculto.

Outra questão crítica no planejamento terapêutico para pacientes com metástese e tumor primário oculto é se existe apenas um sítio metastático ou múltiplos locais. Terapia local ou regional pode ser utilizada para aqueles pacientes com apenas um sítio, mas raramente é considerada para aqueles com múltiplas metástases. Desse modo, outra aplicação potencial da PET neste tipo de neoplasia é identificar ou afastar sítios adicionais de doença para pacientes que se apresentam com metástese única.

### **A Tomografia por Emissão de Pósitrons no Câncer de Sítio Primário Ignorado**

Apenas uma agência internacional de ATS produziu revisão sobre a utilidade e *performance* da PET no câncer de sítio primário desconhecido durante o período de exame: Blue Cross Blue Shield Association Technology Evaluation Center (BCBSA) – 2002.

Detalhes desta revisão encontram-se sumarizados na tabela abaixo:

---

<sup>30</sup> Cecil – *Textbook of Medicine* – Approach to the patient with metastatic cancer, primary site unknown. Pag. 1079-1080. 21<sup>st</sup> edition, 2000.

**Tabela 71— Sumário das revisões de ATS sobre uso da PET no Câncer de Sítio Primário Desconhecido**

Agência	Período da revisão	Base de dados	Método	Nº artigos completos	Foco	Indicações da PET
BCBSA 2002	1990-2002	Medline Currents Contents	Revisão sistemática	4	Capacidade diagnóstica Mudança no manuseio diagnóstico e/ou terapêutico	Identificação de fonte do carcinoma oculto quando imunohistoquímica falha Identificação de sítios adicionais de doença em pacientes que se apresentam com metástase única

A Blue Cross Blue Shield Association Technology Evaluation Center (BCBSA) avaliou, em 2002, a *performance* diagnóstica da PET e mudanças no manuseio terapêutico para o câncer de sítio primário desconhecido decorrentes dos resultados de seu uso.

O foco da pesquisa foi o uso da PET como auxílio na identificação do sítio primário das metástases, caso a análise imunohistoquímica falhasse.

A metodologia utilizada foi à revisão sistemática (período de 1990-2002), totalizando cinco artigos completos das bases de dados do Medline: Lonneux and Reffad, 2000; Bohuslavizki et al. 2000; Lassen et al. 1999; e Kole et al. 1998.

Sobre o espectro de características, os pacientes estudados apresentavam:

- ✓ Metástases no cérebro, osso, fígado, pleura, linfonodos axilares e supraclaviculares, pericárdio, mama, variando de 1 a 7 sítios.
- ✓ Histologia: Adenocarcinoma, adenocarcinoma pouco diferenciado, carcinoma pouco diferenciado, carcinoma de célula escamosa, carcinoma indiferenciado, carcinoma bem diferenciado.

Os estudos envolvidos nesta revisão mostraram que a PET localizou corretamente novos sítios de doença em 50-67% dos pacientes com um carcinoma oculto e metástase fora dos gânglios cervicais. Análise em *pool* mostrou uma taxa total de localização correta de 57% (29/51 pacientes). PET localizou tumores primários isolados em 16 pacientes, neoplasias primárias e novos sítios metastático em 10 pacientes e apenas novos sítios de metástases, sem conseguir identificar localização primária, em 3 casos.

Estes resultados sugerem PET-FDG pode localizar tumores primários ou metástases adicionais para maioria dos pacientes com um carcinoma oculto com diagnóstico inicial falho. Entretanto, três dos quatro estudos omitiram a análise imunohistoquímica

das metástases de sua bateria investigativa inicial mal sucedida. (Lonneux e Reffad 2000; Bohuslavizki et al. 2000; Lassen et al. 1999).

A PET localizou metástases previamente não detectadas em 13 de 47 pacientes (28%) referidos para imagem por PET com um único sítio de doença após múltiplos testes de imagem. Estes resultados demonstram que a PET pode ser útil em detectar sítios adicionais em pacientes elegíveis para terapia regional ou local de um único sítio metastático de carcinoma oculto. Ainda que pareça razoável supor que essa detecção adicional possa ter levado a mudanças nas decisões clínicas, os estudos não fizeram menção à proporção de resultados PET que alteraram os planos terapêuticos.

Também não houve base suficiente de dados para determinar a percentagem dos pacientes que tiveram o resultado da saúde aumentado, devido a mudanças na conduta terapêutica advindas nos resultados da imagem do PET.

### **Conclusões**

As avaliações por ATS no câncer de sítio primário desconhecido são escassas na literatura, talvez pela ausência de um padrão na definição desta categoria nosológica na literatura.

A única revisão identificada caracterizou-se como sendo de razoável qualidade mas suas conclusões foram de que existem dados insuficiente na avaliação do impacto da PET no câncer de sítio primário desconhecido

Desse modo, as evidências disponíveis não são suficientes para permitir conclusões mais afirmativas sobre os resultados da PET na investigação do câncer de sítio primário desconhecido.

### **Custo Efetividade da PET em Aplicações Oncológicas**

Análise de custo efetividade fornece uma comparação entre custo e consequência final de duas ou mais alternativas. Quando não existe evidência de consequência final de uma intervenção (isto é, dados sobre anos de sobrevivência e qualidade de vida a partir de ensaios randomizados), resultados clínicos intermediários são freqüentemente utilizados como base de estimativa do impacto final de uma intervenção. Modelos e simulações são também usados em avaliação econômica quando se distingue resultados intermediários e finais, curto prazo e longo prazo e eficácia e efetividade.

As análises de custo efetividade têm sido utilizadas como um dos principais instrumentos de decisão planejamento da política de saúde. Elas têm afetado principalmente a alocação de recursos, tanto para novos investimentos quanto no estabelecimento de critérios de elegibilidade dos serviços de saúde passíveis de reembolso público. Nesse contexto, existe uma grande preocupação com a qualidade dos estudos realizados.

Atualmente, já existe consenso (Hill et al 2000, Neumann et al 2000, Elixhauser 1998, Drummond 1996) que avaliações de custo efetividade devem abordar os seguintes tópicos: (a) definir claramente o problema e as possíveis soluções; (b) identificar e detalhar alternativas concorrentes; (c) diferenciar perspectivas de análise (pacientes individuais, instituições de saúde, sociedade); (d) mensurar custos e conseqüências; (e) identificar importância dos custos e conseqüências de acordo com o período do tempo ("*discounting*"); (f) realizar a análise incremental dos custos e conseqüências das alternativas; (g) analisar as incertezas e realizar análise de sensibilidade; (h) responder questões éticas; e (i) interpretar resultados. Se esses itens não forem cobertos, os estudos devem ser considerados com muito cuidado na interpretação dos seus resultados.

Infelizmente, como poderá ser visto a seguir, esta parece ser a regra da maioria dos estudos realizados que foram levantados pelas agências.

A maior parte das Agências mostra ter uma grande preocupação com o impacto econômico da introdução da PET. Quase todas apresentam alguma informação sobre o custo da PET e sobre custo efetividade da aplicação da PET nas doenças analisadas anteriormente. A tabela abaixo resume os estudos de custo-efetividade que foram levantados pelas diversas Agências de ATS na área de oncologia.

**Tabela 72 — Sumário das análises de Custo-efetividade sobre PET em oncologia**

ANO	AUTOR	INDICAÇÃO	Tipo de Estudo	Resultados
1994	Força tarefa ICP para o câncer de colon e reto (ICP 1994c)	Câncer recorrente de cólon e reto	Árvore de decisão	ND
1994	Força tarefa ICP para nódulos solitário de pulmão (ICP 1994d)	Nódulo solitário de pulmão	Árvore de decisão	ND
1994	Força tarefa ICP para câncer de mama (ICP 1994a)	Envolvimento de nódulos linfáticos auxiliares de câncer de mama	Árvore de decisão	ND
1994	Yao (1994)	Estadiamento de melanoma maligno	Árvore de decisão	Custo por paciente de 4409 dólares para imagem convencional e 1950 dólares para PET
1995	Gambhir et al(1995)	Manuseio e estadiamento de carcinoma de pulmão de células não pequenas	Árvore de decisão	PET + TC não parecem ser mais custo-efetiva que estratégia de esperar e verificar
1995	Madar et al (1996)	Carcinoma de pulmão de células não pequenas	ND	Custo total 44.406 dólares para imagem convencional e 25.000 dólares para PET
1996	Gambhir et al(1996)	Manuseio e estadiamento de carcinoma de pulmão de células não pequenas	Árvore de decisão	TEP + TC economiza entre 91 e 2.200 dólares americanos
1996	Valk et al (1996)	Oncologia clínica	Avaliação prospectiva Estimativa do impacto retrospectivo	Economia de 150.000 dólares sobre TC para estadiamento e 194.000 dólares para scanning
1997	Alder et al (1996)	Metástase de nódulos linfáticos auxiliares	Série prospectiva de casos	Economia de 2.300 por paciente usando PET
1997	Flanagan et al (1997)	Estadiamento de câncer de esôfago	Série prospectiva e retrospectiva de casos	ND
1997	Hol et al (1997)	Estadiamento de doença de Hodgkin e linfoma	Série Prospectiva de casos	PET tem um custo muito mais elevado do que a estratégia convencional
1998	Gambhir (1998)	Nódulo solitário de pulmão	Arvore de decisão	PET + TC parece ser mais custo efetiva da estratégia de TC sozinha (economia de 1.154 – 2.267 dólares por ano de vida)
1998	Gould e Lilington (1998)	Nódulo solitário de pulmão	Análise retrospectiva / comparação TC e TC+PET	ND
1998	Mitchel (1998)	Diagnóstico e estadiamento de	Meta Análise	Uso da PET na detecção de tumores

		câncer de pulmão		malignos e benignos diminui a expectativa de vida e aumenta os custos, comparados com estratégia convencional
1998	Scott et al (1998)	Estadiamento de carcinoma de pulmão de células não pequenas	Árvore de decisão / efetividade da PET e TC associados ou sozinho	Custo incremental de 25.526 dólares favorável a PET + TC <i>versus</i> TC sozinho
1998	Von Schuthess et al (1998)	Carcinoma de pulmão de células não pequenas Melanoma maligno	Performance da PET <i>versus</i> TC	PET é mais custo efetiva que TC (economia de 500 francos suíços)
1999	Valk et al (1999)	Câncer recorrente de colon e reto	Análise retrospectiva / comparação de PET e TC	Economia de 2:1 usando PET em relação ao TC
2000	Dittlein (2000)	Nódulo Solitário Pulmonar	Árvore de decisão / comparação de estratégias: cirurgia exploratória; biópsia transtorácica e TEP	Custo incremental segundo estratégia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PET - 3218 euros</li> <li>• Cirurgia - 4210 euro</li> <li>• Biópsia - 6210 euros</li> </ul> Resultados sugerem que a PET é custo - efetiva para pacientes com e sem risco
2000	Dittlein (2000)	Carcinoma de pulmão de células não pequenas Melanoma maligno	Árvore de decisão / comparação de estratégias:	Economia incremental da PET <i>versus</i> estratégia convencional de 143 euros
2000	Kosusda (2000)	Carcinoma de pulmão de células não pequenas Melanoma maligno	Árvore de decisão / comparação de TC e TC + PET	PET + TC parece ser mais custo efetiva da estratégia TC sozinho. (economia de 2.600 dólares por ano de vida ganho)
2001	Van Titeren (2001)	Carcinoma de pulmão de células não pequenas Melanoma maligno	Ensaio clínico randomizado	ND

Obs.: ND não disponível

Fonte: MSAC (2000), NHS (1999), ICES (2001), CEDIT (2001)

As análises e conclusões das Agências que apresentam mais detalhes sobre os estudos de custo-efetividade estão apresentadas a seguir.

De acordo com a revisão realizada pela MSAC (2000), tabela abaixo, foram identificados dois estudos principais, (Gambhir et al 1996 and Scott et al 1998) comparando a PET com TC. Todos os outros estudos apresentaram limitações metodológicas ou falta de informação e não foram considerados nas conclusões da MSAC (2000).

A análise de custo efetividade realizada por Gambhir et al (1996) compara o custo e os efeitos de TC torácico mais PET-FDG torácico *versus* TC sozinho para estadiamento de células pequenas câncer de pulmão. O objetivo do estudo era de verificar em que condições o PET poderia ser mais custo-efetivo em evitar cirurgias desnecessárias em um número significativo de pacientes

Um modelo de árvore de decisão foi utilizado e uma extensiva análise de sensibilidade foi também realizada devido à incerteza em um grande número de variáveis. O resultado sugere que, se as evidências das hipóteses do modelo são válidas, então a estratégia TC + PET é mais econômica e apresenta um aumento na expectativa de vida dos pacientes comparado com a TC sozinha.

Duas decisões estratégicas para a seleção de candidatos potenciais à cirurgia foram comparadas. Em cada caso, o autor estabeleceu dois modelos. O primeiro foi um cenário conservador, onde todos os casos de indicação de PET para complicações de envolvimento de linfonodos mediastinais contralaterais (sem levar em consideração o resultado do TC) seriam submetidos à biópsia para confirmar se o paciente era ou não candidato à cirurgia. Noutro modelo, menos conservador, a biópsia só era realizada quando havia descobertas discordantes entre TC e PET. Em casos com descobertas positivas em ambos exames, os pacientes não eram considerados para cirurgia; nos outros casos, eles eram conduzidos à cirurgia. O modelo incluía informações sobre morbidade e mortalidade associada a cada estratégia.

O autor produziu estimativas de sensibilidade e especificidade do TC torácico e PET torácico, e estimativas de taxas de mortalidade associada com procedimento cirúrgico, a partir de revisão de literatura, embora não apresente esses dados no seu estudo. Os custos foram calculados a partir de informações da instituição onde trabalha o autor e poucos detalhes sobre como eles foram calculados são apresentados.

Para o modelo conservador, os resultados alcançados foram: a estratégia de PET + TC teve um custo médio de \$24,480, comparado com um custo médio de \$25,634 australianos para TC sozinho, permitindo uma economia de \$1,154 por paciente. O modelo menos conservador produziu uma economia de \$2,267 por paciente. A expectativa de vida aumentou de 2.96 dias para a estratégia PET + TC comparado com TC sozinho.

Para que esses resultados pudessem ser alcançados, isto é, a estratégia PET + TC se revelar mais custo-efetivo do que a de TC sozinha, os autores estimaram que a PET deveria ter uma sensibilidade de 48% e uma especificidade de 12%. Além disso, para

uma prevalência menor que 16,9%, a estratégia PET + TC não se revelou mais custo-efetiva.

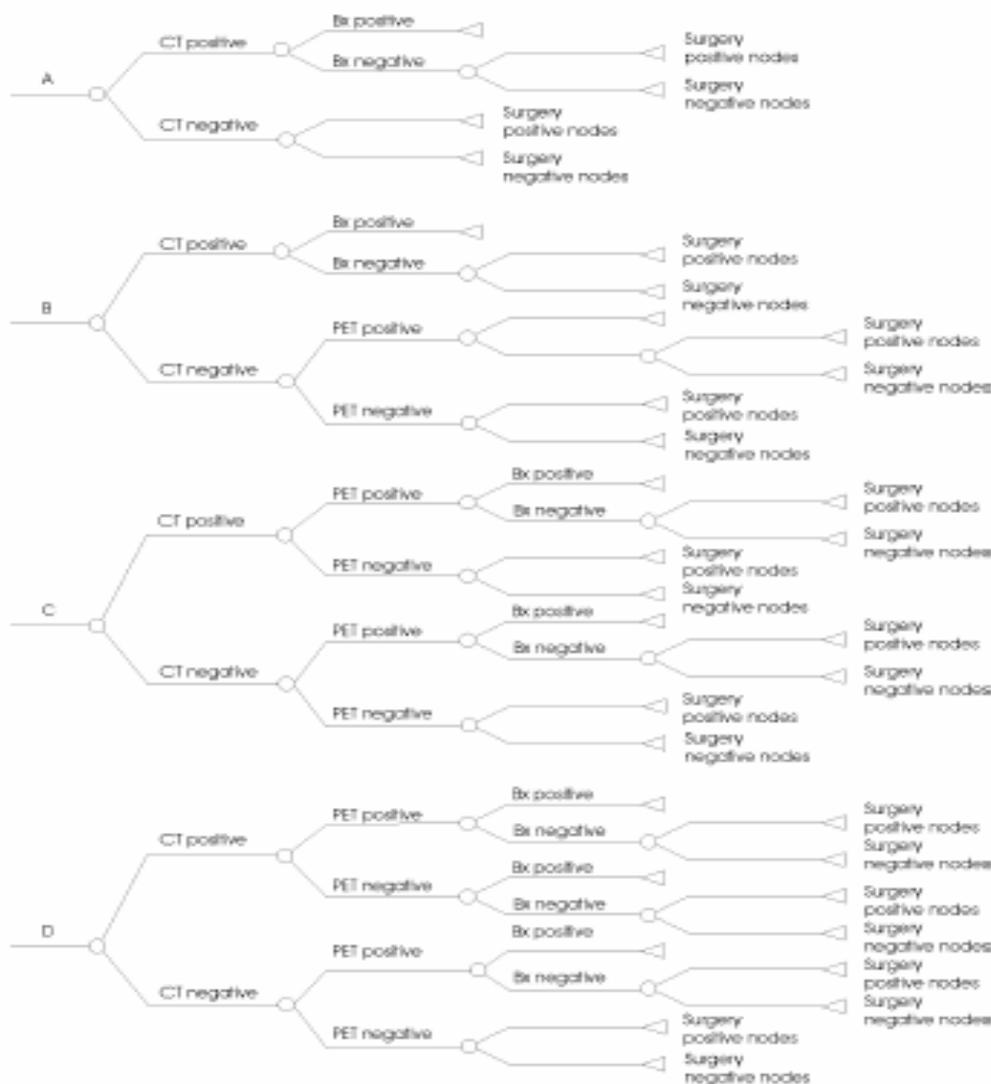
Concluindo, a agência MSAC considera difícil validar o modelo do estudo devido à ausência de informações metodológica sobre custos, benefícios e o processo da doença.

Em 1998, Scott et al publicou uma revisão do modelo de Scott et al (1996), sugerindo que as hipóteses originais do custo estavam incorretas, levando a conclusões de custo efetividade muito diferentes.

A análise de Scott et al (1998) foi estendida para incluir cinco estratégias de decisão para a seleção de candidatos potenciais à cirurgia. TC torácico sozinho *versus* quatro diferentes estratégias que usavam TC torácico mais PET + TC torácico. O método utilizado para derivar as variáveis na árvore de decisão foi mais explícito do que o usado por Gambhir e al (1996).

Os autores apresentam também um comentário detalhado da literatura médica utilizada para estimar a prevalência, sensibilidade e especificidade, as taxas de mortalidade e morbidade e a expectativa de vida. O modelo comparativo das estratégias empregadas pode ser visualizado na figura abaixo.

**Figura 9 — Custo-efetividade no Câncer Pulmonar — Árvore de decisão mostrando as estratégias analisadas (A - D)**



Obs: Bx — biópsia; TC — tomografia computadorizada; CPCNP — carcinoma de pulmão de células pequenas; PET — tomografia por emissão de positron

Fonte: Scott et al, 1998, apud MSAC, p. 76.

O custo incremental por ano adicional de vida ganho (AVG) foi para a estratégia B \$25,286 por AVG, estratégia C \$70,889 por AVG e para a estratégia D \$137,857 por AVG. Os resultados de Scott (1998) estão em oposição àqueles que foram reportados por Gambhir et al (1996), provavelmente porque o primeiro usou a taxa de reembolso dado pelo Medicare comparado com as estimativas institucionais de Gambhir et al (1996), substancialmente reduzindo a razão dos custos cirúrgicos em relação ao da PÉT.

Em resumo, a análise realizada por Scott et al (1998) mostra que a taxa de reembolso para a PET tem um profundo impacto sobre o resultado de custo-efetividade. No seu estudo, PET + TC dominam TC sozinha, se o custo de PET for menor de \$1,700 para

a estratégia B e C (a estratégia D nunca domina TC sozinho). A variável mais crítica parece ser a razão de custo entre a toracotomia e o custo da PET. A diminuição do teste de sensibilidade e especificidade em 10% tem também um impacto significativo nos resultados de custo-efetividade.

A principal conclusão da MSAC (2000) foi que existe uma considerável incerteza sobre o custo-efetividade da PET-FDG na tomada de decisões clínicas do tratamento e diagnóstico. Entre os estudos de custo-efetividade da PET submetidos ao MSAC e todos os que foram publicados, somente um deles forneceu um modelo compreensivo para quantificar estas incertezas.

A descoberta principal desse estudo foi que o custo da PET (no caso do reembolso feito pelo Medicare) foi a variável mais crítica na análise de custo efetividade. Mais especificadamente, foi a razão de custo da toracotomia para o custo da PET, que determinou se produziria ou não economias líquidas ou uma razão de custo incremental por anos de vidas salvos positiva. Como não existe nenhuma estimativa confiável de custo da PET na Austrália, é difícil afirmar que o acesso à PET produziria ou não economias de custo para o sistema de saúde.

O custo da PET usado em cada umas das submissões ao MSAC variou de \$950 para \$2.165 dólares australianos por procedimento. Além disso, a submissão do Hospital Wesley, que demonstra economia de custo na Austrália para indicação do câncer de pulmão (pequenas células) baseado no modelo de Gambhirt et al (1998) é provavelmente incorreto. O modelo subsequente de custo efetividade publicado por Scott et al (1998) não mostrou economia de custo para uma grande variedade de aplicações.

A Agencia australiana conclui informando que um detalhado estudo de três anos de custo da PET estava sendo conduzido como parte de um ensaio randomizado e de avaliação pelo centro PET RDAH. Até que mais detalhes e que dados mais apurados de custo estivessem disponíveis, ela considerou que não era possível concluir sobre a existência de custo-efetividade das aplicações clínicas da PET na Austrália.

Segundo a ATEMIS (2001), dois estudos (Dietlein et al 2000a e 2000b) foram publicados após o relatório da MSAC. O primeiro deles diz respeito ao nódulo solitário de pulmão, enquanto o segundo foi sobre carcinoma pulmonar de células pequenas. A tabela abaixo mostra um resumo desses dois estudos.

**Tabela 73 — AETMIS, 2001 — Revisão da Literatura de Custo-efetividade da PET**

Autor	Uso	Metodologia	Resultados
Dietlein et al.(2000a)	Nódulos Solitários no Pulmão	Modelo Gambhir et al (1998) com modificações Árvore de decisão Quatro estratégias comparadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• não fazer nada</li> <li>• cirurgia transtorácica</li> <li>• biópsia por agulja</li> <li>• PET</li> </ul>	Razão de custo incremental por anos de vida ganho em relação a não fazer nada foi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3.218 euros para PET</li> <li>• 4.210 euros cirurgia</li> <li>• 6.912 euros para biópsia</li> </ul>
Dietlein et al.(2000b),	Carcinoma de pequenas células no pulmão	Árvore de decisão Cinco estratégias comparadas	Razão de custo incremental em relação a estratégia convencional – 143 euros por ano de vida ganho para a PET

Fonte: AÉTMS, 2001, p. 52

O estudo de custo efetividade sobre os nódulos solitários de pulmão foi feito supondo uma coorte de homens com 62 anos em condições de operação com nódulos até 3 centímetros, sem calcificação, irregulares e espiculados, metástases ou história recente de diagnóstico por tomografia computadorizada ou raio X de tórax de tumores extra-pulmonares. Foi realizada análise de sensibilidade nas seguintes variáveis: prevalência, taxa de mortalidade da cirurgia, sensibilidade e especificidade da PET e da biópsia, e custo da PET e de tratamentos alternativos.

De acordo com os autores, a PET é mais custo-efetiva para pacientes com ou sem risco de morrer na cirurgia.

No segundo estudo, o objetivo dos autores era identificar o grupo de pacientes com carcinoma de pequenas células que poderiam se beneficiar com o uso da PET, determinado a sua economia potencial e o papel da PET em relação a mediastinoscopia no arsenal de avaliação da doença. Cinco estratégias foram construídas: tomografia computadorizada; PET para pacientes com linfonodos de tamanho normal; PET para todos os pacientes; PET para todos os pacientes sem mediastinoscopia, se os *scanners* da tomografia computadorizada e da PET foram positivos; PET para todos os pacientes sem mediastinoscopia, se os *scanners* da PET foi positivos.

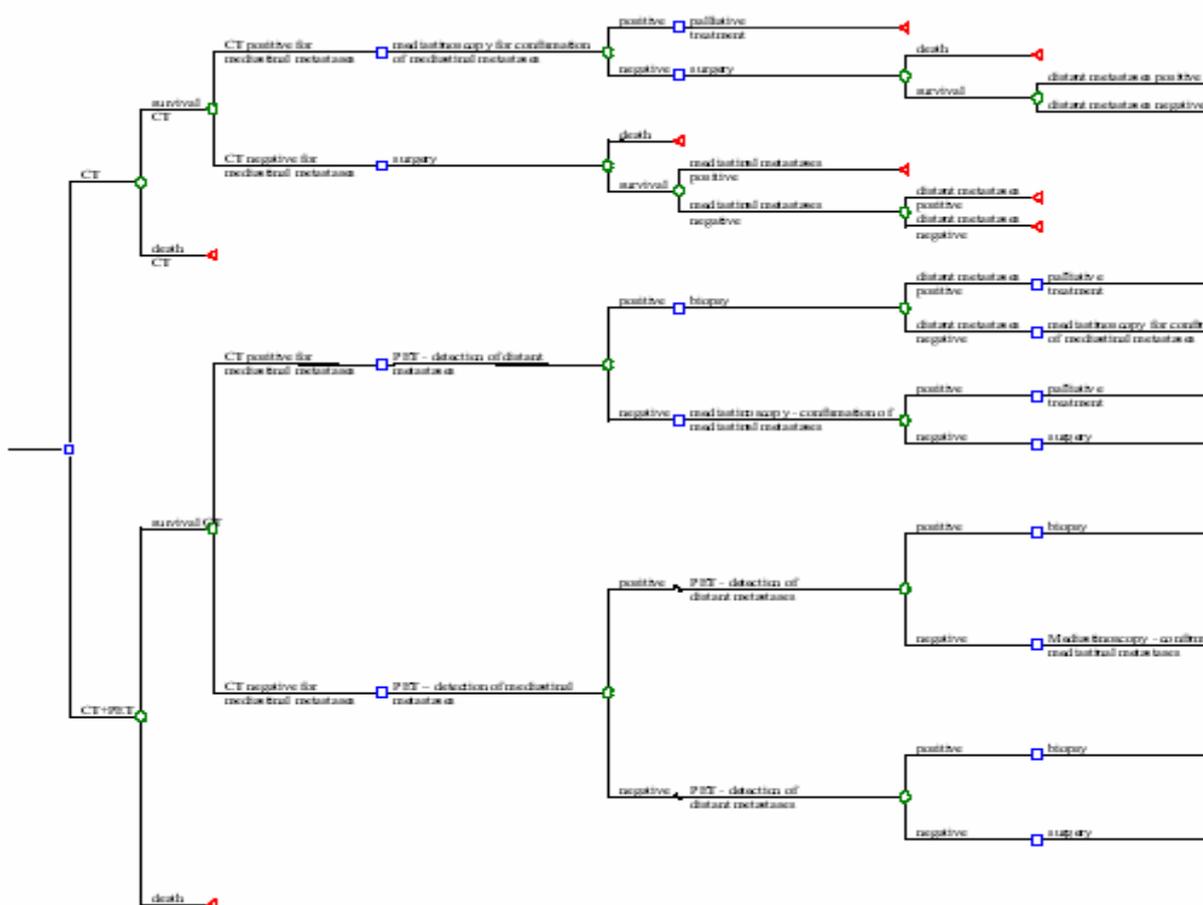
Os parâmetros usados no modelo vieram da literatura, somente os custos diretos foram computados e a perspectiva adotada foi a do setor público. O estudo foi

baseado em uma população hipotética de homens de 62 anos operável com diagnóstico por tomografia computadorizado e broncoscopia e confirmação histológica.

Uma análise de sensibilidade foi realizada nas seguintes variáveis: prevalência de metástases mediastinais; sensibilidade e especificidade da PET; sensibilidade da mediastinoscopia; custo da PET e de tratamentos paliativos. O resultado do estudo sugere que o uso da PET para todos os pacientes com linfonodos de tamanho normal é mais custo-efetiva que as opções competitivas.

Além desse estudo, a revisão da ATEMIS apresenta também uma análise de custo-efetividade considerando as condições de Quebec. Um modelo foi desenvolvido supondo várias estratégias, conforme se pode ver na figura abaixo.

**Figura 10— ATEMIS, 2001 — Modelo Econômico — Arvore de Decisão no Câncer Pulmonar**



Fonte: Adaptado de ATEMIS, 2001, p. 234.

As hipóteses foram a existência de uma população de 100 homens com 65 anos com câncer de pequenas células histologicamente confirmados e com avaliação pré-operatória para metástases baseada em técnicas convencionais de detecção negativa

para metástese distante e mediastinais. O modelo exclui os pacientes com avaliação pré-operatória positiva.

Apenas os custos diretos foram considerados. Os custos do tratamento da doença com quimioterapia e radioterapia não foram considerados. O modelo só analisa os custos da cirurgia.

O estudo mostra a lista de revisões bibliográficas realizadas e as hipóteses que foram utilizadas no modelo. Assim, para a sensibilidade de detecção de metástese distantes foi entre 72 a 96%, com 90 a 100% de especificidade. A análise de sensibilidade foi realizada a partir de uma simulação utilizando o método de Monte Carlo, com o objetivo de se obter um intervalo de confiança de 95%. Como o modelo supõe um horizonte de um ano, não foi feito nenhum desconto nas variáveis.

O resultado do estudo está na tabela abaixo. Embora o custo médio das duas estratégias sejam muito parecidos e a eficácia incremental seja de apenas 0,27 anos, o custo incremental mostra que pode haver economia significativa se aplicada em um número expressivo de pacientes. Assim, para uma população estimada de 1837 por ano, o impacto no orçamento seria \$8.613.693 dólares canadenses. Em síntese, os autores concluem que o uso da PET pode ser custo efetiva.

**Tabela 74 — AETMIS, 2001 – Estudo de Custo-Efetividade sobre PET — Resultados por estratégia**

Estratégia	Custo	Custo incremental	Eficácia (anos de vida)	Eficácia incremental	Custo efetividade médio por ano de vida	Custo efetividade incremental por ano de vida adicional ganho
TC	\$8,455		4,551		\$1,858	
TC +PET	\$9,723	\$1,268	4,823	0.27	\$2,017	\$4,689

Fonte: Adaptado de AETMIS, 2001, p. 58.

No entanto, os autores observam que, como o estudo deles estava limitado a uma aplicação clínica e a uma população limitada, mais estudos devem ser realizados. As estimativas do estudo indicam uma redução de 12% nas cirurgias e um ganho de vida de três meses.

No relatório da IECS (2001), além dos estudos acima mencionados, uma outra análise das alternativas TC torácico *versus* TC + PET torácico no manuseio de carcinoma de células não pequenas (CPCNP) realizada por Kosuda et al (2000) é apresentada. Uma análise de decisão foi conduzida para pacientes com estágio III ou menor de CPCNP. A perspectiva de análise não foi descrita e a medida de efetividade foi anos de vida

ganho. As informações de custo e clínicas do modelo foram obtidas de 56 pacientes da instituição onde o estudo foi realizado, embora custo de administração e pessoal não tenha sido incluído. A expectativa de vida considerada foi de 1 ano para pacientes sem possibilidades cirúrgicas e de 7 anos para os candidatos a cirurgia. O autor conclui que a alternativa PET + TC não é custo-efetiva comparada com a do TC apenas, embora a primeira tenha um ganho incremental de US\$ 2.700,00.

A conclusão de IECS (2001) é diferente do autor e considera que existe um razoável custo-efetividade da estratégia PET + TC em uma estrutura de custo e política de saúde muito diferente dos EUA. Ainda assim, eles observam que custos adicionais associados com pessoal e depreciação podem ser substanciais e modificar as conclusões acima.

### **Conclusões**

Os estudos de avaliação de custo-efetividade de maior relevância foram apresentados acima e analisados em maiores detalhes pelas agências MSAC, ATEMIS e ICES. Todos aqueles que não foram aqui analisados foram considerados como tendo deficiências metodológicas e falta de informação. Com isto, a conclusão das agências é que existem evidências limitadas sobre a custo-efetividade que poderiam ajudar o processo de decisão do uso corrente da PET.

Apesar disto, as evidências parecem sugerir que o uso da PET é atrativa numa perspectiva de custo-efetividade para a ICES (2001) no manuseio de Nódulos Solitários de Pulmão, no estadiamento de carcinoma primário de pulmão, e no estadiamento de Doença de Hodgkin e linformas não-Hodgkin. Para AETMIS (2001) e MSAC (2000), o uso da PET estaria indicado principalmente na análise do carcinoma de pulmão de pequenas células. Evidências para outros tipos de câncer são geralmente de baixa qualidade e impedem qualquer conclusão definitiva.

Por fim, deve se observar que todos os estudos aproveitáveis que apresentaram avaliações de custo-efetividade positiva foram produtos de simulação e não consideram as condições reais de efetividade. Foram feitos para aplicações clínicas muito específicas e não podem ter seus resultados generalizados.

Além disso, variáveis relacionadas à qualificação e custo da mão de obra, ao valor do reembolso, custos de administração e depreciação, e às medidas de sensibilidade e especificidade, entre outras, têm um grande influência e impacto nos custos totais da PET. Na verdade, em relação ao custo-efetividade da PET, as recomendações das agências parecem estar mais baseadas em vontade política de se aprovar o seu uso, do que nas conclusões dos estudos realizados.

## 8. Considerações Finais

Diferentemente de diversas tecnologias em saúde introduzidas na prática clínica nos últimos anos, a PET tem sido objeto de um quantitativo expressivo de avaliações tecnológicas por parte das agências de diversos países e, como visto, muitas foram desencadeadas a partir da necessidade de tomada de decisão por parte de seguradores – públicos e privados —dos cuidados de saúde.

Em parte, tal pode ser atribuído aos altos custos de aquisição e operação desta tecnologia de imagem, e seus possíveis (e muitos prováveis) impactos nos custos dos cuidados à saúde. Mas, muito possivelmente, tal também deve decorrer de uma preocupação — que tem sido constante e crescente — dos financiadores e gestores dos sistemas de saúde com a incorporação acrítica e, muitas vezes, sem suficientes evidências que comprovem a segurança, eficácia, efetividade e benefícios das novas tecnologias agregadas aos sistemas de cuidado à saúde. Desse modo, diferente do observado anteriormente com outras tecnologias de imagem como a TC e a MRI, evidências de uma melhor performance diagnóstica da tecnologia, mas também e sobretudo, de que os resultados de seu uso redunde em mudanças no manuseio clínico e terapêutico e nos resultados finais em saúde tem sido um elemento importante hoje para aqueles que decidem sobre o uso e cobertura de novas tecnologias e procedimentos em saúde, se expressando por conseguinte no espectro de indicações presente nas diversas revisões de ATS sobre a PET examinadas neste trabalho.

Pulmão, câncer de cabeça e pescoço, neoplasias de cólon e reto, nódulo pulmonar solitário e câncer de mama foram as cinco condições mais avaliadas pelas diversas agências nos últimos quase 10 anos.

Destas condições, existe mais suporte de evidências e maior nível de concordância entre as Agências para o uso da PET no câncer de pulmão de células não pequenas (em particular no que se refere ao seu estadiamento inicial, acompanhamento da resposta ao tratamento, e identificação de doença residual e recidivas) e na caracterização do NPS. Em várias outras situações, é destacado sem alto potencial de utilidade como nos linfomas, melanomas, e outros, ainda que persistam dúvidas ou este potencial se concentre em indicações bem precisas.

Há um grande quantitativo de conclusões negativas ou inconclusivas nas revisões de ATS sobre PET, em marcado contraste com muitos dos artigos de revisão positivos na literatura médica e, em particular, radiológica. Isto pode refletir uma diferença de perspectiva, com as revisões “médicas” focando principalmente na acurácia

diagnóstica, enquanto as avaliações tecnológicas consideram os efeitos no manuseio dos pacientes, os resultados em saúde e a custo-efetividade da tecnologia de imagem comparada a outras tecnologias já existentes e mais rotineiramente empregadas nos cuidados em saúde destas condições oncológicas.

Também merece ser enfatizado que muitas das revisões das Agências, sobre diversas indicações de uso para vários das neoplasias abordadas, foram inconclusivas tanto pela escassez de evidências (quantitativas ou qualitativas) como pela ausência de resultados consistentes entre os estudos. Isso fica particularmente evidente em neoplasias menos incidentes, onde o número de casos arrolados nas diversas alternativas tecnológicas sob comparação era com frequência pequeno.

Quase universalmente foi apontado que futuras investigações eram necessárias antes de conclusões mais definitivas pudessem ser obtidas. Em alguns casos, tendências positivas foram encontradas sugerindo um potencial papel apropriado para a PET, a ser confirmado em estudos posteriores. Sobre tais estudos, é constantemente pelas enfatizado nas conclusões das revisões a necessidade de estudos multi-cêntricos, envolvendo número expressivo de participantes e obedecendo a critérios de boa qualidade metodológica.

Também chama atenção, quando examina-se com um pouco mais de atenção as referências bibliográficas dispostas por neoplasia, que os estudos se repetem com muita frequência entre as diversas revisões das agências, ainda que estas cubram bases de dados e períodos de busca bastante diversos, de modo que isso interfere e contribui os diversos resultados (ou inconclusividade destes).

Embora quase todas as agências tivessem interesse em avaliar não apenas a performance da tecnologia vis-à-vis alternativas tecnológicas apropriadas a cada localização e indicação, mas também o impacto de uma melhor acurácia (potencial ou real) da PET sobre o manuseio diagnóstico e/ou terapêutico dos pacientes e sobre os resultados em saúde dos mesmos (expressos na sua sobrevida, mortalidade ou qualidade de vida), a grande maioria dos estudos coletados concentrou-se no primeiro foco – capacidade diagnóstica – em detrimento dos dois últimos. Por conseguinte, são muito escassas e preliminares as conclusões das revisões que abordam potenciais efeitos sobre o manuseio clínico, e praticamente nulas (exceto como suposições ou possibilidades teóricas) aquelas que tratam do efetivo impacto do uso da PET nos resultados em saúde. Com certeza, contribui para isso a dificuldade em se isolar e aferir influências de uma melhor capacidade diagnóstica da PET nos resultados de sua aplicação em termos de ganhos a saúde, dificuldade esta que é partilhada por

qualquer estudo que aborde tecnologias diagnósticas, quando são tantas as variáveis que podem estar influenciando nesses resultados finais (no caso das neoplasias, o tipo de histológico, o grau de extensão de doença, o case *mix* dos pacientes, o espectro de terapêuticas, as diferentes disponibilidade e *expertises* das instituições e profissionais com o manuseio dessas terapêuticas, entre outros).

Igualmente escassas são as revisões e, por conseguinte, os resultados e conclusões, sobre as relações de custo-efetividade da PET em comparação a outras técnicas diagnósticas. As poucas que trataram desses aspectos trabalharam com modelos e não com estudos concretos.

A seguir, buscou-se fazer uma síntese das principais conclusões e recomendações das revisões de ATS segundo localização e indicações investigadas:

**Nódulo pulmonar solitário** — Da síntese das revisões das várias agências internacionais de ATS pode-se inferir que a caracterização dos NPS pela PET é hoje considerada como um uso reconhecido desta tecnologia de imagem. Ainda não há evidências que permitam conclusões mais consistentes sobre os resultados dessa caracterização pela PET no manuseio clínico e terapêutico nem sobre os resultados em saúde, propriamente dito, sendo estas áreas onde recomenda-se concentrar as pesquisas.

**Câncer pulmonar** — O uso da PET na caracterização das lesões, no estadiamento do comprometimento mediastinal e à distância, e na detecção de recorrências encontram-se apoiados em razoáveis evidências e, na atualidade, são recomendados pela maioria das agências de ATS.

**Colon e reto** — As revisões analisadas não se mostram animadoras para indicar o uso do PET no carcinoma colon-retal, visto que além de faltarem mais evidências que corroborem a superioridade do PET na doença tumoral cólon-retal, o PET nesse contexto não se mostrou efetivamente superior a qualquer outro método de investigação atual.

**Cabeça e pescoço** — É grande o grau de discordância entre as diferentes agências sobre a utilidade da PET neste câncer. Enquanto algumas (AHRQ, 2000) sugerem que há evidências para indicação do uso do PET na identificação do tumor primário, outras (VATAP, 1996 e 1998; HTAC, 1999; AETSA, 2000; MSAC, 2000) consideram que não há comprovações mais afirmativas sobre a superioridade da PET para o diagnóstico e/ou acompanhamento de tumores da cabeça e pescoço, quando cotejado com os métodos alternativos já disponíveis. Os estudos da ICES, mais recentemente (2004), indicam o uso da PET apenas na detecção do carcinoma recorrente, em que os

métodos convencionais sejam inconclusivos e em que a recorrência tenha razoável chance de cura por terapia subsequente definitiva. O papel da PET na avaliação ou predição da resposta do tratamento requer avaliações adicionais.

**Mama** — A PET é capaz de discriminar entre massas malignas e massas benignas e consegue detectar metástases em linfonodos axilares, mas não existem dados comparativos suficientes para determinar se PET é superior a outros testes diagnósticos. As aplicações clínicas disponíveis provêm informação adicional que pode ser utilizada na seleção terapêutica, mas não está claro se PET pode substituir os procedimentos utilizados atualmente. É possível que a tecnologia de imagem seja mais acurada do que a cintigrafia para o diagnóstico de metástases ósseas, mas as evidências são baseadas apenas em um único pequeno estudo para que se possa chegar a uma conclusão definitiva. Como não existem resultados clínicos suficientes para determinar se o uso de PET melhoraria o prognóstico de pacientes, não se pode afirmar que a informação da PET sobre prognóstico ou resposta à quimioterapia possa melhorar os resultados em saúde.

**Linfoma** — As avaliações examinadas consideram que existem evidências consistentes para a recomendação da PET no estadiamento primário, na avaliação da resposta terapêutica e no monitoramento da recidiva da doença nos linfomas Hodgkin e não-Hodgkin, principalmente para os primeiros.

**Melanoma** — As diversas revisões sugerem que existem suficientes evidências para considerar a PET um teste recomendado na avaliação de metástases à distância e que a mesma possui um papel potencial e bastante promissor na detecção de metástases ganglionares regionais, ainda que não se tenha podido aferir com certeza como isso se reflete em termos de efeitos nos resultados em saúde.

**Cérebro** — A PET parece ser útil para aplicações em câncer cerebral, mas seus benefícios clínicos ainda precisam ser estabelecidos. Estudos adicionais são necessários para avaliar o papel da PET para detecção de metástases dentro e fora do SNC; estadiamento tumoral; diferenciação entre lesões malignas e benignas; detecção de recorrência de doença em indivíduos que foram submetidos à radioterapia intensiva e em tumores pediátricos; e determinação de regiões hipermetabólicas previamente à cirurgia ou biópsia. PET pode ser melhor que MRI para o diagnóstico diferencial de radionecrose *versus* tumor residual ou recorrente, mas a informação disponível é insuficiente para concluir que PET é superior a SPET/SPECT. Apesar da existência de alguns relatos sobre o impacto da PET no

manejo clínico de pacientes com glioma, pouco se conhece sobre mudanças em desfechos clínicos relevantes como morbidade, mortalidade e qualidade de vida.

**Esôfago** — Das quatro revisões levantadas e examinadas, o uso da PET parece ter potencial valor no estadiamento do cancer esofagiano, sobretudo aquele relativo à detecção de metástases à distância. Apenas uma agência — AHRQ — considerou que essas evidências eram suficientes para recomendar seu uso mais regular e sua inclusão nos pacotes de reembolso dos financiadores das ações de saúde. As demais partilharam de uma visão mais conservadora e sugeriram novos estudos para confirmar esse valor aparentemente maior. Quanto a efeitos no manuseio diagnóstico e, sobretudo, nos resultados finais em saúde, todas foram unânimes em se manter numa posição de expectativa, aguardando o acúmulo de novos estudos e evidências.

**Estômago** — O uso da PET parece ter potencial valor no estadiamento do câncer gástrico, sobretudo aquele relativo à detecção de metástases à distância. Apenas uma agência — AHRQ — considerou que essas evidências eram suficientes para recomendar seu uso mais regular e sua inclusão nos pacotes de reembolso dos financiadores das ações de saúde. As demais partilharam de uma visão mais conservadora e sugeriram novos estudos para confirmar esse valor aparentemente maior. Quanto a efeitos no manuseio diagnóstico e, sobretudo, nos resultados finais em saúde, todas foram unânimes em se manter numa posição de expectativa, aguardando o acúmulo de novos estudos e evidências.

**Ovário** — As revisões apresentadas foram concordes em afirmar uma melhor definição do papel da PET no câncer ovariano requer avaliações adicionais. No presente momento, a principal indicação para o uso desta tecnologia de imagem compreenderia a detecção de recorrências pós-tratamento da neoplasia, em particular naquelas situações onde os teste de imagem convencionalmente utilizados são negativos com a presença de marcadores tumorais (C125) elevados.

**Próstata** — Tendo em vista as evidências disponíveis nas duas revisões apresentadas, considera-se que, para o câncer de próstata, a utilidade clínica da PET não pode ser adequadamente avaliada.

**Testículo** — Devido à raridade deste tipo de neoplasia e ao pequeno número de estudos disponíveis na literatura, as evidências disponíveis são muito limitadas e não justificam a utilização atual da tecnologia neste tipo de câncer, requerendo estudos adicionais.

**Pâncreas** — Em geral, observou-se que a PET apresentou uma acurácia levemente superior a das demais tecnologias de imagem avaliadas na diferenciação de lesões

pancreáticas primárias benignas de malignas. Para detecção de metástases, os resultados apontam para uma maior sensibilidade da PET em relação a outras tecnologias de imagem, porém com menor especificidade. Esses resultados precisam, entretanto, ser confirmados por outros estudos. Também faltam estudos que permitam avaliar o papel da PET e o impacto clínico de seu uso na detecção de doença residual ou recorrente após tratamento primário do câncer pancreático.

**Sarcoma** — Existe consenso para recomendação da PET na discriminação das lesões de partes moles primárias e recorrentes. A PET pode ser útil na graduação do tumor, mas oferece inadequada discriminação entre tumores de baixo grau e lesões benignas. Não existem dados suficientes sobre a avaliação do impacto da PET nos desfechos clínicos e na sua utilidade para avaliação da resposta terapêutica.

**Tireóide** — Os resultados sugerem que a PET possa afetar o manuseio de pacientes com cânceres do tipo diferenciado e que seu uso possa resultar em cura de pelo menos 1/3 desses pacientes. No entanto, conclusões definitivas dependem da realização de estudos com maior tamanho amostral e melhor delineamento metodológico.

**Cervix Uterina** — As duas revisões, ainda que separadas por um grande intervalo de tempo, foram unânimes em afirmar que, ainda que a PET pareça ter um papel potencial nesta neoplasia, o pequeno número de trabalhos publicados, os significativos problemas metodológicos encontrados e a escassez de evidências disponíveis não permitem conclusões mais afirmativas no presente momento desta síntese.

**Endométrio** — Os dados disponíveis são insuficientes para avaliar o papel da PET no câncer de endométrio.

**Bexiga** — Não existem dados disponíveis para avaliar o papel da PET no câncer de bexiga.

**Rim** — Os dados disponíveis são insuficientes para avaliar o papel da PET no câncer renal.

**Câncer de Sítio Primário Desconhecido** — As evidências disponíveis não são suficientes para permitir conclusões mais afirmativas sobre os resultados da PET na investigação do câncer de sítio primário desconhecido.

Os resultados e recomendações acima sintetizados são um importante subsídio e deverão ser levados em consideração no processo de seleção das condições oncológicas e das aplicações de uso a serem objeto da revisão sistemática a ser empreendida como fase II da presente pesquisa. Outros elementos a serem considerados nesse processo de decisão incluem a frequência das neoplasias em

nosso meio em termos de suas incidências e impactos na mortalidade, os usos para os quais o equipamento PET do INCOR/USP já vem sendo empregado, e discussões com a equipe do Ministério da Saúde/DECIT que acompanha o presente projeto, bem como as disponibilidades de tempo e pessoal envolvidos no mesmo.

## 9. Referências Bibliográficas

ADAMS, E.J; ASUA, J; OLASAGASTI, J.G.C.; ERLICHMAN, M.; FLYNN, K., HURTADO-SARAHÓ, I. On behalf of INATHA. *Positron Emission Tomography: Experience with PET and Synthesis of the Evidence*. Stockholm: International Network of Agencies for Health Technology Assessment, 91 p., 1999.

ADAMS, ELIZABETH; FLYNN, KAREN. *Positron Emission Tomography — Descriptive Analysis of Experience with PET in VA: A Systematic Review Update of FDG-PET as a Diagnostic Test in Cancer and Alzheimer's Disease – 1998 Update*. Report No. 10 - Technology Assessment Program - Office of Research and Development do VA Medical Center, dezembro de 1998, 110 p.

ADAMS, ELIZABETH; FLYNN, KAREN; ALLIGOOD, ELAINE. *Evaluating Diagnostic Tests: A Guide to the Literature*. Report No. 4, Technology Assessment Program. Boston: VA TECHNOLOGY ASSESSMENT PROGRAM (VATAP) - Veterans Health Administration / Office of Research and Development, dezembro de 1997, 28 p. In: <http://www.va.gov/vatap> Acesso em 09/06/2004.

AETSA. AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE ANDALUCÍA. *Tomografía de Emisión de Positrones: síntesis de investigación sobre efectividad en diferentes indicaciones clínicas*. M<sup>a</sup> José Pérez Lozano y Eduardo Briones Pérez de la Blanca. -- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 59 p., 2000.

AGENCE D'EVALUATION DES TECHNOLOGIES ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTE (AÉTMIS). *Positron emission tomography in Québec*. Report prepared by François-Pierre Dussault, Van H. Nguyen and Fatiha Rachet. (AÉTMIS 01-3 RE). Montréal: AÉTMIS, 270 p., 2001. In: <http://www.aetmis.gouv.qc.ca>

AHRQ. Agency for Health Care Research and Quality. *FDG-PET for the diagnosis and management of soft tissue sarcoma*. Report prepared by John P.A. Ioannidis and Joseph Lau, Boston: New England Medical Center EPC, 2002 (a), 13 p

AHRQ. Agency for Health Care Research and Quality. *Positron Emission Testing for Six Cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular)*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, 2004, 310 p.

AHRQ. Agency for Health Care Research and Quality. *Use of Positron Emission Tomography and other neuroimaging techniques in the diagnosis and management of Alzheimer's disease and dementia*. Report prepared by David B. Matchar; Shalini L. Kulasingam; Douglas C. McCrory; Meenal B. Patwardhan; Olivier T. Rutschmann; Gregory P. Samsa; Donald E. Schmechel. Durham: Duke Evidence-based Practice Center, 2001, 155 p.

AHRQ. Agency For Healthcare Research And Quality. *Systematic Review of Positron Emission Tomography for Follow-up of Treated Thyroid Cancer*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, AHRQ Technology Assessment, 2002 (b), 85 p.

ANDRADE, JM; YAMAGUCHI, NH, et al. *Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Endométrio*. Marco 2001. Projeto Diretrizes. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia; Sociedade Brasileira de Cancerologia. In: [http://www.amb.org.br/projeto\\_diretrizes/100\\_diretrizes/CARCINO1.PDF](http://www.amb.org.br/projeto_diretrizes/100_diretrizes/CARCINO1.PDF)

- ANDRADE, JM; YAMAGUCHI, NH; OLIVEIRA, AB et al. *Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma do Colo do Útero*. Maio 2001. Projeto Diretrizes. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia; Sociedade Brasileira de Cancerologia. In: [http://www.amb.org.br/projeto\\_diretrizes/100\\_diretrizes/CARCINOMACOLO.pdf](http://www.amb.org.br/projeto_diretrizes/100_diretrizes/CARCINOMACOLO.pdf)
- BALK, E.; LAU, J. PET scans and technology assessment. Déjà vu? *JAMA*, v. 285, p. 936-937, 2001.
- BANKHEAD, C. Technological advances propel PET to forefront. *Diagnostic Imaging.com*, Junho 2001. Disponível in: <http://www.dimag.com/cgi-bin/birdcast.cgi/>, capturado em 30/10/2001.
- BLUE CROSS AND BLUE SHIELD ASSOCIATION. *FDG PET to Manage Patients with an Occult Primary Carcinoma and Metastasis Outside the Cervical Lymph Nodes*. Assessment Program, v. 17, n. 14, 24 p., October, 2002.
- BLUE CROSS AND BLUE SHIELD ASSOCIATION. *FDG-Positron Emission tomography for Evaluating Breast Cancer*. Assessment Program, v. 16, n. 5, 74 p., August 2001.
- BLUE CROSS AND BLUE SHIELD ASSOCIATION. *FDG-Positron Emission tomography for Evaluating Esophageal Cancer*. Assessment Program, v. 16, n. 21, 32 p., April 2002.
- BLUE CROSS BLUE SHIELD OF MASSACHUSETTS. *Policy 358: PET scans - positron emission tomography*. 2000 In: <http://www.bcbsma.com/hresource/358.htm>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. *Estimativas da incidência e mortalidade por câncer*. Rio de Janeiro: INCA, 2003. 92 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância - Conprev. *Câncer da próstata: consenso* - Rio de Janeiro: INCA, 2002. 20p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Conprev. *Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999*. - Rio de Janeiro: INCA, 2002, 412p.
- BRASIL. Ministério da Saúde/SAS/INCA. *Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional*, volume 3, Rio de Janeiro:INCA, 2003.
- BRUCE, R. Hybrid Systems, PET dominates nuclear medicine. *Diagnostic Imaging On-Line*, November 22, 2000. Disponível in: <http://www.dimag.com/cgi-bin/birdcast.cgi/nov22>, capturado em 21/04/2001.
- BUDINGER, T.F. Future developments in positron-emission tomography for incorporation into the clinical sphere. *Investigative Radiology*, v. 28, Suppl. 3, p. S142-S143, 1993.
- BUDINGER, T.F. PET Instrumentation: What are the Limits? *Seminars in Nuclear Medicine*, v. XXVIII, n. 3, p. 247-267, 1998.
- CAETANO, R. *A Imagem em Progresso: Estudo da Trajetória Tecnológica do Tomógrafo Computadorizado*. 1996, 174 p. Tese (Mestrado em Saúde Coletiva) — Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- CAETANO, R. *Inovações e trajetórias tecnológicas no território das imagens médicas*. 2002, 311 p. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) — Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

CEDIT. Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. *Tomographie par Emission de Positons*. Assistance Publique de Hospitiaux de Paris, Direction de La politique Médicale, Avril 2001, 177p.

CEDIT. Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. *POSITON EMISSION TOMOGRAPHY COUPLED WITH COMPUTER TOMOGRAPHY (PET-CT)* Assistance Publique de Hospitiaux de Paris, Direction de La politique Médicale, December 2002, 114p.

CHIN, R; WARD, R; KEYES, JW et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respri Crit Care Med*, 1995;152:2090-6.

CLARK, R; IHDE, DC. Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects. *Oncology*, 1998;12:647-58.

COCHRANE GROUP. *The Cochrane Methods Group On Systematic Review Of Screening And Diagnostic Tests: Recommended Methods*. June 1996, 15 p. In: <http://www.cochrane.org/cochrane/sadtdoc1.htm> Acesso em 13/06-2004.

CONTI, P.S.; KEPPLER, J.S.; HALLS, J.M. Positron emission tomography: a financial and operational analysis. *American Journal of Roentgenology*, v. 162, n. 6, p. 1279-1286, 1994.

COSSET, J. M., HENRY-AMAR, M. & MEERWALDT, J. H. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. *European Journal of Cancer*, 1992, vol. 28A, no. 11, pp. 1847-1850.

CZERNIN, J. Mobile PET follows tracks of MRI. *Diagnostic Imaging*, v. 22, n. 1, p. 44-45, 2000.

DIETLEIN, M; WEBER, K; GANDJOUR, A; MOKA, D; THEISSEN, P; LAUTERBACH, KW; SCHICHA, H: Cost-effectiveness of FDG PET for the management of potentially oprable non-small cell lung cancer: priority for a PET based strategy after nodal-negative CT results. *European Journal of Nuclear Medicine* 21(11): 1598 – 1609, 2000

DIETLEIN, M; WEBER, K; GANDJOUR, A; MOKA, D; THEISSEN, P; LAUTERBACH, KW; SCHICHA, H: Cost-effectiveness of FDG PET for the management of solitary pulmonary nodulos: a decision analysis based on cost of reimbursement in Germany. *European Journal of Nuclear Medicine*, 27(10): 1441 – 1456, 2000

DRUMMOND, MF; COOKE, J; WALLEY, T. *Economic evaluation in healthcare decision-making: evidence from the UK*. York: University of York Centre for Health Economics, 1996.

ELIXHAUSER, A; HALPERN, M; SCHMIER, J; LUCE, BR. Health care cost-benefit analysis and cost-effectiveness analysis from 1991 to 1996: an update. *Medical Care*, 1998; 36: MS1-145

FABEY, F.H. State of the art in emission tomography equipment. *Radiographics*, v. 16, n. 2, p. 409-20, 1996.

FLYNN, KAREN; ADAMS, ELIZABETH R.R. *Assessing Diagnostic Technologies*. Report No. 1, Technology Assessment Program. Boston: VA TECHNOLOGY ASSESSMENT PROGRAM (VATAP) - Veterans Health Administration / Office of Patient Care Services, julho de 1996, 35 p. In: <http://www.va.gov/vatap> Acesso em 09/06/2004.

FRYBACK, DG; THORNBURY, JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Medical Decision Making*. 1991;11(2):88-94.

GHERSI, D; HOWARD, K; IRWIG, L; SALKELD, G; SIMES, J, eds. *Commonwealth review of positron emission tomography. - final assessment report*. Commonwealth of Australia. Medicare Services Advisory Committee - Department of Health and Aged Care, March 2000.

GREENLEE R, HILL-HARMON MB, MURRAY T, THUN M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:15-36.

HCFA. HEALTH CARE FINANCING ADMINISTRATION, US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *National Medicare Coverage Decision on FDG PET - FDG Positron Emission Tomography. Decision Memorandum, CAG-00065*, 80 p., December 15, 2000.

HILL, SH; MITCHELL, A; HENRY, D. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses. A review of submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA*, 2000; 283: 2116-2121

HTAC. Health Technology Advisory Committee-Minnesota (Static Collection). *Positron Emission Tomography (PET) for Oncologic Applications*. Health Services/ Technology Assessment Texts (HSTAT). Surgeon General Reports, SAMHSA TIPs, SAMHSA PEPs, March, 1999. In: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowSection&rid=hstat6.chapter.2219> . Acesso em: 04/08/2004.

ICES. Institute for Clinical Evaluative Sciences. *Health Technology Assessment of PET (Positron Emission Tomography) Enhancing the Effectiveness of health Care of Ontarians through research*. May 2001, 130p. In: <http://www.ices.on.ca/> . Acesso em: 04/07/2004

ICES. Institute for Clinical Evaluative Sciences. *Health Technology Assessment of PET (Positron Emission Tomography) in Oncology - A Systematic Review Enhancing the effectiveness of health care of Ontarians through research, Updated*. May 2003, 22p. In: <http://www.ices.on.ca/> . Acesso em: 04/07/2004

ICES. Institute for Clinical Evaluative Sciences. *Health Technology Assessment of PET (Positron Emission Tomography) in Oncology - A Systematic Review Enhancing the effectiveness of health of Ontarians through research, Updated*. September 2003, 22p. In: <http://www.ices.on.ca/> . Acesso em: 04/07/2004

ICES. Institute for Clinical Evaluative Sciences: *Health Technology Assessment of PET (Positron Emission Tomography) in Oncology - A Systematic Review Enhancing the effectiveness of health of Ontarians through research, Updated*. January 2004, 23p. In: <http://www.ices.on.ca/> . Acesso em: 04/07/2004.

IHDE, DC. Approach to the patient with metastatic cancer, primary site unknown. In: GOLDMAN, L et al. *Cecil – Textbook of Medicine*. Pag. 1079-1080. 21<sup>st</sup> edition, 2000.

JONES, T. The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging. *European Journal of Nuclear Medicine*, v. 23, n. 2, p. 207-211, 1996.

KENNEDY, B. J., LOEB, V. & PETERSON, V. Survival in Hodgkin's Disease by stage and age. *Medical & Pediatric Oncology*, 1992, vol. 20, no. 2, pp. 100–104.

KNAPP Jr., FF.; MIRZADEH, S. The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. *European Journal of Nuclear Medicine*, v. 20, n. 12, p. 1151-1165, 1994.

KOTZ, D. HCFA expands Medicare coverage of PET. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 40, n. 5, p. 23N, 1999.

KRITZ, F.L. PET scanning moves into community hospitals. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 40, p. 11N-12N, 1999.

- LI, D; XIE, K; WOLFF, R; ABBRUZZESE, JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049–57.
- MAROM, EM; MCADAMS, HP; ERASMUS, JJ et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology*, 1999;212:803-9.
- MONACO, F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism*, 2003, 88:1428-1432.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, U.S.. *Mathematics and Physics of Emerging Biomedical Imaging*. National Academy of Engineering/ Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press, 233p., 1996. Disponível in: <http://www.nas.edu>, capturado em 04/11/2000.
- PHELPS, M.E.; CHERRY, S.R. The Changing Design of Positron Imaging Systems. *Clinical Positron Imaging*, v. 1, n. 1, p. 31-45, 1998.
- RICH, D.A. A brief history of positron emission tomography. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, v. 25, n. 1, p. 4-11, 1997.
- ROBERT, G.; MILNE, R. Positron emission tomography: establishing priorities for health technology assessment. *Health Technology Assessment*, v. 3, n. 16, p. 1-54, 1999.
- SABBATINI, R.M.E. The PET Scan: A New Window Into the Brain. *Brain & Mind Magazine*, March 1997. Disponível in: [http://www.epub.org.br/cm/n\)1/pet/pet\\_hist.html](http://www.epub.org.br/cm/n)1/pet/pet_hist.html).
- SCOTT, WJ; SHEPHERD, J; GAMBHIR, SS. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non small cell lung cancer: a decision analysis. *Ann Thorac Surg*, 1998;66(6):1876-83;discussion 1883-5.
- SOHN, TA; YEO, CJ; CAMERON, JL; KONIARAIS, L; KAUSHAL, S; ABRAMS, R, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas—616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4:567-79.
- THORNEYCROFT, I.H. Thyroid Cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2002 45:879-883.
- TUNIS, S; STOJAK, M; RICHARDSON, S et al., eds. *FDG positron emission tomography - CAG-00065 - Decision memorandum*. Baltimore, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration, coverage and Analysis Group, 2000.
- WAGNER Jr., H.N. A brief history of positron emission tomography (PET). *Seminars in Nuclear Medicine*, v. 28, nº. 3, p. 213-20, 1998.

## 10. Endereços Eletrônicos consultados

Cancer Resource Center — American Cancer Society — Lung Cancer — <http://www3.cancer.org/cancerinfo>

National Cancer Institute Information Resources — Lung Cancer Prevention and Treatment — PDQ® - <http://canceret.nci.nih.gov/pdq>

INCA — <http://www.INCA.gov.br> Acesso em 12 de agosto de 2004

National Cancer Institute (EUA) - <http://www.nci.nih.gov/cancertopics>

Hospital do Câncer AC Camargo — <http://www.hcanc.org.br/outrasinfs/ensaios/ovar1.html>

Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia — <http://www.febrasgo.org.br/diretrizes.htm>

Sociedade Brasileira de Dermatologia — <http://www.sbd.org.br/>

Sociedade Brasileira de Cancerologia — <http://www.sbcancer.org.br/>

NIH Clínica Research Studies — <http://clinicalstudies.info.nih.gov/>

## Anexo 1 — Organizações e Agências de ATS

Health Technology Assessment International - <http://www.htai.org/>

Health Technology Assessment on the Net - <http://www.hta.uvic.ca/>

International Health Economics Association (iHEA) -  
<http://www.healtheconomics.org/index.html>

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) -  
<http://www.inahta.org/>

Office of Health Economics - <http://www.ohe.org/>

**Pan American Health Organization** / Division of Health Systems and Services and Development (PAHO/HSP), Technology Assessment in Health Care. –  
<http://www.paho.org/english/hsp.hsptec.html>

**Alemanha** - German Institute for Medical Documentation and Information -  
<http://www.dimdi.de>

**Austrália** - Australian Institute of Health and Welfare - <http://www.aihw.gov.au/>

**Áustria** - ITA - Institute for Technology Assessment of the Austrian Academy of Sciences -  
<http://www.oeaw.ac.at/ita/welcome.htm>

**Canadá** - British Columbia Office of Health Technology Assessment (BCOHTA) –  
<http://www.chspr.ubc.ca/bcohta>

**Canadá** - Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) -  
<http://www.ccohta.ca/>

**Canadá** - Conseil d'Évaluation des technologies de la santé (CETS) –  
<http://www.mess.gouv.qc.ca/index.html>

**Canadá** - Coordinating Committee for Health Services Research (CCHSR) -  
<http://www.chsrf.ca/>

**Canadá** - Institute of Health Economics (IHE) - <http://www.ihe.ca/>

**Canadá** - Manitoba Centre for Health Policy and Evaluation -  
<http://www.umanitoba.ca/centres/mchp/1mchpe.htm>

**Chile** - ETESA (Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud) – <http://www.minsal.cl>

**Cuba** - Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología (INHEM) – <http://www.infomed.sld.cu>

**Dinamarca** - Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment -  
[http://www.sst.dk/planlaegning\\_og\\_behandling/medicinsk\\_teknologivurdering.aspx?lang=en](http://www.sst.dk/planlaegning_og_behandling/medicinsk_teknologivurdering.aspx?lang=en)

**Dinamarca** - Danish Institute for Health Services Research and Development (DSI). –  
<http://www.dsi.dk/>

**Dinamarca** - Danish Institute for Health Technology Assessment (DIHTA) –  
<http://www.dihta.dk>

**Espanha** - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) –  
<http://www.iscii.es.aets/>

**Espanha** - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) –  
<http://www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/AETSA>

**Espanha** - Catalan Agency for Health Technology Assessment (CAHTA) –  
<http://www.aatrm.net/>

**Espanha** - OSTEBA - Basque Office for Health Technology Assessment – <http://www.euskadi.net/sanidad/>

**EUA** - Agency for Healthcare Research and Quality - <http://www.ahrq.gov/>

**EUA** - ECRI.- <http://www.ecri.org>

**EUA** - Institute of Medicine U.S.- <http://www4.nas.edu/iom/IOM.html>

**EUA** - Medical Technology and Practice Patterns Institute (MTPPI) – <http://www.mtpi.org>

**EUA** - National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR) - <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/nichsr.html>

**EUA** - Oregon Health Resources Commission (HRC), Medical Technology Assessment Program - [http://www.ohppr.state.or.us/hrc/index\\_hrc.htm](http://www.ohppr.state.or.us/hrc/index_hrc.htm)

**EUA** - RAND – <http://www.rand.org>

**EUA** - VA Research and Development Service - Technology Assessment Programme - [http://www.va.gov/resdev/ps/pshsrd/mdrc\\_tap.htm](http://www.va.gov/resdev/ps/pshsrd/mdrc_tap.htm)

**Europa** - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) – <http://www.emea.eu.int>

**Finlândia** - Finnish Office for Health Care Technology Assessment (FinOHTA) – <http://www.stakes.fi/finohta>

**França** - L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) – <http://www.anaes.fr>

**Holanda** - Department of Medical Technology Assessment University of Nijmegen & University Hospital Nijmegen St. Radboud Nijmegen, the Netherlands - <http://www.umcn.nl/mta>

**Holanda** - TNO'S HTA GROUP - The Netherlands Organization for Applied Scientific Research - [http://www.health.tno.nl/en/about\\_tno/organisation/divisions/publichealth/health\\_technology\\_assessment.html](http://www.health.tno.nl/en/about_tno/organisation/divisions/publichealth/health_technology_assessment.html)

**Inglaterra** - National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - <http://www.nchta.org/>

**Inglaterra** - Centre for Economic Evaluation - <http://www.ifs.org.uk/cee/index.shtml>

**Inglaterra** - Centre for Health Economics (CHE) - <http://www.york.ac.uk/inst/che/>

**Inglaterra** – NHS Centre for Review and Dissemination - <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

**Noruega** - Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMM) – <http://www.oslo.sintef.no/smm>

**Nova Zelândia** - New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA) - <http://nzhta.chmeds.ac.nz/>

**Suécia** - Center for Medical Technology Assessment (CMT) – <http://www.imt.liu.se/CMT>

**Suécia** - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) – <http://www.sbu.se>

**Suiça** - Swiss Science Council/Technology Assessment (SWISS/TA) – <http://www.ta-swiss.ch>

## Anexo 2 — Instrumento de Coleta de Dados

### Análise e síntese das revisões sobre PET executadas pelas Agências Internacionais de ATS

*Observações sobre o preenchimento:*

- (1) Preencher um instrumento para cada revisão de ATS;
- (2) Em caso de revisões que examine o uso da PET em múltiplas aplicações oncológicas, preencher um instrumento para cada aplicação /tumor, incluindo todos os itens relevantes e aplicáveis;
- (3) Copiar/colar ou digitar todas as tabelas que tragam os dados sobre acurácia da imagem (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, Acur., etc);
- (4) Colocar ao final a lista dos artigos incluídos por aplicação, se disponível;
- (5) Desejável registrar também se disponível lista dos artigos excluídos ao final
- (6) Incluir no rodapé nome do revisor e data

**Título da revisão:**

**País:**

**Agência:**

**Ano:**

**Área de aplicação do PET:**

**Questão(s) a ser respondida:**

Foco(s): ( ) efeito nos resultados em saúde ( ) características de operação do equipamento ( ) factibilidade técnica ( ) acurácia da imagem/capacidade de diagnóstico ( ) mudança no manuseio diagnóstico ( ) outro \_\_\_\_\_

Critérios para inclusão no estudo:

Método utilizado: ( ) revisão sistemática ( ) meta-análise ( ) outro Qual? \_\_\_\_\_

Período das publicações: \_\_\_\_\_

Idioma das publicações pesquisadas: ( ) inglês ( ) espanhol ( ) francês ( ) outra \_\_\_\_\_

Base(s) bibliográficas de busca: \_\_\_\_\_

Bases não bibliográficas: ( ) N ( ) S Quais? \_\_\_\_\_

Desenho dos estudos incluídos: ( ) prospectivo ( ) retrospectivo ( ) randômico ( ) não randômico ( ) cruzado ( ) Outros Quais? \_\_\_\_\_

Critérios definidos para interpretação dos testes: ( ) N ( ) S Quais? \_\_\_\_\_

( ) pontos de corte pré-definidos para determinar pacientes teste (+) e teste (-)

( ) pontos de corte pré-definidos para determinar especificidade e sensibilidade

Nº de abstracts selecionados: \_\_\_\_\_

Nº dos estudos completos: \_\_\_\_\_

(lista em anexo, se disponível)

Nº de artigos excluídos: \_\_\_\_\_

Motivos de exclusão: \_\_\_\_\_

(lista em anexo, se disponível)

Atribuição de score de qualidade: ( ) N ( ) S Quais: \_\_\_\_\_

Nº revisores por artigo completo: \_\_\_\_\_

Modo de resolução das discrepâncias entre revisores: \_\_\_\_\_

Espectro de características dos pacientes: \_\_\_\_\_

Espectro dos diagnósticos: \_\_\_\_\_

Tecnologias alternativas comparadas: PET *versus* ( ) TC ( ) MRI ( ) SPECT ( )  
Outra Qual(is)? \_\_\_\_\_

Padrão ouro utilizado ( ) histologia ( ) follow-up ( ) outro \_\_\_\_\_

Medidas utilizadas: \_\_\_\_\_

Aspecto Avaliado: ( ) Avaliação de acurácia diagnóstica ( ) Mudança de diagnóstico pré-  
pós ( ) Impacto na escolha terapêutica ( ) Impacto no resultado em saúde ( ) Impacto  
social ( ) Outro \_\_\_\_\_

Métodos estatísticos: \_\_\_\_\_

Controle de erros estatísticos: ( ) N ( ) S

Controle de Erros Tipo I (concluindo que há uma diferença quando não existe nenhuma) ( )  
S ( )N

Controle de Erros tipo II (concluindo que não há diferença quando ela existe) ( ) S ( )N

Medido Intervalo de confiança ( ) S ( ) N

Análise para subgrupos de pacientes ( ) N ( ) S Quais: \_\_\_\_\_

Controle de viés de seleção ( ) apenas métodos ( ) métodos e resultados em separado ( )  
N

Controle de viés de publicação ( ) N ( ) S Qual? \_\_\_\_\_

Análise de sensibilidade: ( ) S ( ) N

Impacto econômico: ( ) S ( ) N

Síntese dos Resultados obtidos: \_\_\_\_\_

Conclusões: \_\_\_\_\_

Sugestões adicionais de pesquisa: \_\_\_\_\_

Bibliografia (por indicação)

Tabelas com dados de acurácia por indicação de uso da tecnologia

### Anexo 3 — Referências Bibliográficas por Aplicação Oncológica

#### **PULMÃO**

- Albes LM, Dohmen BM, Schott D, Schulen E, Wehrmann M, Ziemer G. Value of positron emission tomography for lung cancer staging. *European Journal of Surgical Oncology* 2002;28:55-62. **IECS 2004, IECS 2003**
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures-1996*. New York: National Media Office-ACS; 1996. **VATAP 1996**
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures-1996*. New York: National Media Office-ACS, 1996. **VATAP 1996**
- Barkheet SMB, Powe J, Kandil A, Ezzat A, Rostom A, Amartey J. F-18 FDG uptake in breast infection and inflammation. *Clin Nucl Med* 2000;25:100-3. **AETMIS**
- Beckett WS. Epidemiology and Etiology of Lung Cancer. *Clinics in Chest Medicine* 1993; 14(1):1-15. **VATAP 1996**
- Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 1999b;40(8):1241-5. **AETMIS**
- Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, et al (1999). F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 16:S25–S30, **MSAC, HTBS**
- Black W and Welch HG. Advances in Diagnostic Imaging and Overestimations of Disease Prevalence and the Benefits of Therapy. *New England Journal of Medicine* 1993; 328(17):1237-43. **VATAP 1996**
- Boyer, M. J., Viney, R., Fulham, M., King, M., McCaughan, B., Kenny, P., Pollicino, C., and MacLean, 1.A Randomised Trial of Conventional Staging (CS) with or without positron Emission Tomography (PET) in Patients (Pts) with Stage 1 01'2 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). American Society of Clinical Oncology. . 2001. Ref Type: Conference Proceeding **IECS 2004, IECS 2003**
- Buccheri G and Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *European Respiratory Journal* 1994;7:1350-64. **VATAP 1996**
- Bunn PA. Future directions in clinical research for lung cancer. *Chest* 1994;106(6):399s-407s. **VATAP 1996**
- Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B and Rigo P (1998). Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *European Journal of Nuclear Medicine* 25:1244–1247. **MSAC, IECS 2004, IECS 2003**
- Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N *et al*. Value of FDGPET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir. J* 1999;14:1376-80 **IECS 2004., IECS 2003 AHRQ 2000**
- Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM, *et al*. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *European Respiratory Journal*. 1996;9:410-14. **VATAP 1996 IECS 2004., IECS 2003, NHSRD-HTA**
- Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B, *et al*. Whole-body (18)FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *European Respiratory Journal* 1997; 10(11): 2529-2534. **VATAP 1998, HTBS, MSAC, NHSRD-HTA**

- Bury T, Dowlati A, Paulus P, Hustinx R, Radermecker M, Rigo P. Staging of non-small-cell lung cancer by whole-body fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine* 1996;23(2);204-6. **VATAP 1996, HTAC**
- Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Weber T, Ghaye B *et al.* Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9:2560-4. **IECS 2004, IECS 2003, IECS 2001, NHSRD-HTA, HTAC**
- Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Rigo P, Radermecker MF. Evaluation of pleural diseases with FDG-PET imaging: Preliminary report. *Thorax* 1997; 52(2): 187-189. **VATAP 1998**
- Changlai SP, Tsai SC, Chou MC, Ho YJ and Kao CH. 2001. Whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*, **8**(2), 337-339. **HTBS**
- Chin R Jr, McCain TW, Miller AA, *et al.* Whole body FDG-PET for the evaluation and staging of small cell lung cancer: a preliminary study.[comment]. *Lung Cancer* 2002;37(1):1-6. **AHRQ 2004**
- Chin R, Ward R, Keyes JW, Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S, Hudspeth AS and Haponik EF. 1995. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*, 152(6), 2090-2096. **HTBS, VATAP 1996**
- Chin RJ, Ward R, Keyes JW, Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S *et al.* Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir. Crit. Care Med* 1995;152:2090-6. **IECS 2004, IECS 2003, HTAC**
- Chiti A, Maffioli LS, Infante M, Grasselli G, Incarbone M, Gasparini MD, *et al.* Assessment of mediastinal involvement in lung cancer with technetium-99m-sestamibi SPECT. *The Journal of Nuclear Medicine* 1996;37:938-42. **VATAP 1996**
- Colice GL, Birkmeyer JD, Black WC, Littenberg B, Silvestri G. Cost-effectiveness of head CT in patients with lung cancer without clinical evidence of metastases. *Chest* 1995;108:1264-71. **VATAP 1996**
- Croft DR, Trapp J, Kernstine K, Kirchner P, Mullan B, Galvin J *et al.* FDG-PET imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence. *Lung Cancer*.36(3):297-301., 2002 **IECS 2004, IECS 2003.**
- Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: a Bayesian approach. *American Review of Respiratory Disease*. 1986; 134:449-52. **VATAP 1996**
- Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. *American Review of Respiratory Disease* 1990;141:1096-1101. **VATAP 1996**
- Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, *et al.* Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and management *Chest*. 1993. 104: 997-1002. , **HTAC**
- Dewan NA, Reeb SD, Gupta NC, Gobar LS, Scott WJ. PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions: a comparative risk-benefit analysis. *Chest*. 1995;108:441-6. **VATAP 1996**

- Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest* 1997; 112(2): 416-422. **VATAP 1998**
- Dhital K, Saunders CAB, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J. [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2000; 18(4):425-8. **AETMIS**
- Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1995;110:130- 140. (b) **VATAP 1996 , HTAC**
- Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Annals of Thoracic Surgery*. 1995;60:1348-52. (a) **VATAP 1996**
- Dunagan D, Chin R, McCain T, Case L, Harkness B, Oaks T and Haponik E. 2001. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *Chest*, **119**(2), 333-339. **HTBS**
- Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, Goodman PC, Coleman RE, Patz EF. FDG PET of pleural effusions in patients with non small cell lung cancer. *Am J Roentgenol* 2000;175(1):245-9. **AETMIS**
- Erasmus JJ, Patz EF, Jr., McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography [see comments]. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(5): 1357-1360. **VATAP 1998, HTBS, MSAC, NHSRD-HTA**
- Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE and Patz EF. 2000. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology*, **215**(3), 886-890. **HTBS**
- Ferlin G, Rubello D, Chierichetti F, Zanco P, Bergamin R, Trento P, et al. The role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) whole body scan (WBS) in the staging and follow-up of cancer patients: Our first experience. *Tumori* 1997; 83(3): 679-684. **VATAP 1998**
- Filderman AE and Matthay RA. Bronchogenic carcinoma. In: Richard A. Matthay, ed. *Pulmonary and Critical Medicine Volume 1*. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1994:1-17. **VATAP 1996**
- Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, Gobar L, Sunderland J, Gupta N, Scott W, et al.. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. *International Journal of Oncology, Biology, Physics* 1995;32(5):1495-1512. **VATAP 1996 , HTAC**
- Gambhir SS (1995). Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small cell lung carcinoma (abstract). *Journal of Nuclear Medicine* 36 (supplement):95P. **MSAC**
- Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I and Maddahi J (1996). Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non- small-cell lung carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 37:1428–1436. **MSAC, VATAP 1996**
- Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, et al (1998). Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *Journal of Clinical Oncology* 16:2113–2125. **MSAC**

- Gloeckler Ries LA. Influence of extent of disease, histology, and demographic factors on lung cancer survival in the SEER population-based data. *Seminars in Surgical Oncology* 1994; 10:21-30. **VATAP 1996**
- Graeber GM, Gupta NC and Murray GF (1999). Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 117:719–727. **MSAC, HTBS**
- Graeber GM, Gupta NC, MUITayGF. Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease. *J Thorac. Cardiovasc Surg* 1999; 117:719-727. **IECS 2001**
- Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R *et al.* Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *Journal of the National Cancer Institute* 2001;93:630-5. **IECS 2004**
- Greenes RA and Brinkley JF. Radiology systems. In: *Medical Informatics- Computer Applications in Health Care*. Reading, Massachusetts; Addison-Wesley Publishing Co., 1990. **VATAP 1996**
- Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L and Reske SN (1997). Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F]FDG positron emission tomography (PET). *Thorax* 52:438–441. **MSAC, VATAP 1998, NHSRD-HTA**
- Gupta NC and Frick M. Clinical applications of positron emission tomography in cancer. *CA-A Cancer Journal for Clinicians* 1993;43:235-54. **VATAP 1996**
- Gupta NC, Bishop HA, Rogers JS, Tamim WZ and Reesman SD. 2000b. Treatment outcome of lung cancer patients as optimized by preoperative whole-body positron emission tomography fluorodeoxyglucose imaging. *Clin Lung Cancer*, 2(2), 146-150. **HTBS**
- Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest* 2000;117:773-8. . **IECS 2001, IECS 2003, IECS 2004, AETMIS**
- Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS and Bishop HA (1999). Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Annals of Surgery* 229:286–291. **MSAC, HTBS, IECS 2003, IECS 2004,**
- Gupta NC, Graeber GM, Tamim WJ, Rogers JS, Irisari L and Bishop HA. 2001a. Clinical utility of FDG-PET imaging in differentiation of benign from malignant adrenal masses in lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 3(1), 59-64. **HTBS**
- Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1996;37:943-8. **VATAP 1996**
- Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, Gregory JL, Waheed D, Mullet D *et al.* Clinical role of f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest*. 122.(6):1918.-24, 2002 **IECS 2004**
- Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis: Part 2. Application. *Radiology*. 1993;186:415-22. **VATAP 1996**

- Gurney JW, Swensen SJ. Solitary pulmonary nodules: determining the likelihood of malignancy with neural network analysis. *Radiology*. 1995;196 :823-9.**VATAP 1996**
- Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis: Part 1. Theory. *Radiology*. 1993;186:405-13.**VATAP 1996**
- Guyatt GH, Lefcoe M, Walter S, Cook D, Troyan S, Griffith L, *et al*. Interobserver variation in the computed tomographic evaluation of mediastinal lymph node size in patients with potentially resectable lung cancer. *Chest* 1995;107:116-9.**VATAP 1996**
- Hagberg RC, Segall GM, Stark P, Burdon TA and Pompili MF (1997). Characterization of pulmonary nodules and mediastinal staging of bronchogenic carcinoma with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 12:92–97.**MSAC, HTBS**
- Hany, TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A., von Schuthess GK: PET Diagnosis Accuracy: Improvement with In-Line PET-CT System: initial resuts. *Radiology* 2002; 225: 575-81 **CEDIT 2002**
- Hara T, Inagaki K, Kosaka N, Morita T. Sensitive detection of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer with C-11-choline PET. *J Nucl Med* 2000;41(9):1507-13.**AETMIS**
- Harvey JC, Beattie EJ. Surgical treatment of solitary and multiple metastatic tumors to the lung. *Comprehensive Therapy* 1993;19(5):238-41.**VATAP 1996**
- Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, Patz EF, Anscher MS. Positron emission tomography in the pretreatment evaluation and follow-up of non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: preliminary findings. *American Journal of Clinical Oncology*. 1996;19(4):416-21.**VATAP 1996, NHSRD-HTA , HTAC**
- Hennekens CH, Buring JE, Manson, JE, Stampfer M, Rosner, B, Cook NR, *et al*. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* 1996;334:1145-9.**VATAP 1996**
- Henschke CI, Miettinen OS, Yankelevitz DF, Libby DM, Smith JP. Radiographic screening for cancer: proposed paradigm for requisite research. *Clinical Imaging*. 1994;18:16-20.**VATAP 1996**
- Higashi K, Nishikawa T, Seki H, Oguchi M, Nambu Y, Ueda Y, *et al*. Comparison of fluorine-18-FDG PET and thallium-201 SPECT in evaluation of lung cancer. *Journal Of Nuclear Medicine* 1998; 39(1): 9-15.**VATAP 1998, NHSRD-HTA**
- Higashi K, Nishikawa T, Seki H, Oguchi M, Nambu Y, Ueda Y, *et al*. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *Journal Of Nuclear Medicine* 1998; 10: 16-20. **NHSRD-HTA**
- Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, Sakurai A, Seki H, Nambu Y, *et al*. FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun* 2000;21(8):707-14. **AETMIS**
- Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994;49:14-19.**VATAP 1996**

- Hübner KF, Buonocore E, Singh SK, Gould HR, Cotten DW. Characterization of chest masses by FDG positron emission tomography. *Clinical Nuclear Medicine* 1995;20:293-8. **VATAP 1996 , HTAC**
- Hübner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S et al, 1998. Differentiating benign from malignant lung lesions using 'quantitative' parameters of fdg pet images. *Clinical Nuclear Medicine* 21: 941-9. **NHSRD-HTA , HTAC**
- Hunter GJ, Hamberg LM, Alpert NM, Choi NC, Fischman AJ. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1996;37(6):950-5. **VATAP 1996**
- Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, Yoshida T, Omagari J, Akashi Y, et al, 1996, A clinical evaluation of fdg pet to assess the response in radiation therapy for bronchogenic carcinoma, *Ann Nucl. Med*; 10: 193-200, **NHSRD-HTA**
- Imdahl A, Jenkner S, Brink I, Nitzsche E, Stoelben E, Moser E *et ai*. Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001;20:324-9. **IECS 2003**
- Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FCL, Bassa P, Wong W, *et al*. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *Journal of Nuclear Medicine* 1995;36:788-93. **VATAP 1996, NHSRD-HTA**
- Kabat GC. Recent developments in the epidemiology of lung cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 1993;9:73-9. **VATAP 1996**
- Kalff V, Hicks RJ, MacManus MP, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE, Hogg A and Ball DL. 2001. Clinical impact of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol*, **19**(1), 111-118. **HTBS**
- Kaplan D and Goldstraw P. New techniques in the diagnosis and staging of lung cancer. *Cancer Treatment and Research* 1995;72;223-54. **VATAP 1996**
- Karlinsky JB, Lau J, Goldstein RH. Solitary pulmonary nodule. In: Decker BC, ed. *Decision Making in Pulmonary Medicine*. Philadelphia: Mosby Year Book, Inc.; 1991. **VATAP 1996**
- Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, Rossi NP, Thompson BH, Bushnell DL, McLaughlin KA and Kern JA. 1999. PET, CT, and MRI with Combindex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*, **68**(3), 1022-1028. **HTBS, MSAC**
- Khan A, Herman PG, Vorwerk P, Stevens P, Rojas KA, Graver M. Solitary pulmonary nodules: comparison of classification with standard, thin-section, and reference phantom CT. *Radiology*. 1991;179:477-81. **VATAP 1996**
- Kim BT, Kim Y, Lee KS, Yoon SB, Cheon EM, Kwon OJ, et al. Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(4): 935-939. **VATAP 1998**
- Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW. Lobectomy--video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy: a randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* May 1995;109:997-1002. **VATAP 1996**
- Knight SB, Delbeke D, Stewart JR, Sandler MP. Evaluation of pulmonary lesions with FDG-PET: Comparison of findings in patients with and without a history of prior malignancy. *Chest* 1996;109:982-8. **VATAP 1996**

- Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K, *et al.* Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *Journal of Nuclear Medicine* 1990;31:1927-33. **VATAP 1996**
- Kubota K, Yamada S, Ishiwata K, *et al.* Evaluation of the treatment response of lung cancer with positron emission tomography and L-[methyl-11C]methionine: a preliminary study *Eur J Nucl Med.* 1993. 20: 495-501. , **HTAC**
- Kutlu CA, Pastorino U, Maisey M and Goldstraw P. 2001. Early experience with PET scanning in thoracic tumours. *J Cardiovasc Surg*, 42(3), 403-407. Laking G and Price P. 2001. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) and the staging of early lung cancer. *Thorax*, 56(Suppl 2), ii38- ii44. **HTBS**
- Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel E, Korom S, Seifert B *et al.* Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *New England Journal of Medicine* 2003;348:2500-7 **IECS 2004**
- Lederle FA, Niewoehner DE. Lung cancer surgery: a critical review of the evidence. *Archives of Internal Medicine* 1994;154:2397-2400. **VATAP 1996**
- Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M, Dussek J. Whole-body 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994;344:1265-6. **VATAP 1996, HTBS , HTAC**
- Liewald F, Grosse S, Storck M, Guhlmann A, Halter G, Reske S and Sunder-Plassmann L. 2000. How useful is positron emission tomography for lymphnode staging in non-small-cell lung cancer? *Thorac Cardiovasc Surg*, 48(2), 93-96. **HTBS**
- Lillington GA, Caskey CI. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clinics in Chest Medicine.* 1993;14(1):111-9. **VATAP 1996**
- Lillington GA, Cummings SR. Decision analysis approaches in solitary pulmonary nodules. *Seminars in Respiratory Medicine.* 1989;10(3):227-31. **VATAP 1996**
- Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Disease A Month.* 1991;37:271-318. **VATAP 1996**
- Imdahl A, Jenkner S, Brink I, Nitzsche E, Stoelben E, Moser E *et al.* Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001;20:324-9 **IECS 2004**
- Lo S-CB, Freedman MT, Lin J-S, Mun SK. Automatic lung nodule detection using profile matching and back-propagation neural network techniques. *Journal of Digital Imaging.* 1993;6(1):48-54. **VATAP 1996**
- Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE. Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. *The Journal of Nuclear Medicine.* 1995;36:883-7. **VATAP 1996**
- Lowe VJ, Duhaylongsod FG, Patz EF, DeLong DM, Hoffman JM, Wolfe WG, *et al.* Pulmonary abnormalities and PET data analysis: a retrospective study [see comments]. *Radiology* 1997; 202(2): 435-439. **VATAP 1998**
- Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P *et al.* Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998;16:1075-84. **VATAP 1998, IECS 2001, IECS 2003, IECS 2004, NHSRD-HTA**
- Luketich JD, Friedman DM, Meltzer CC, Belani CP, Townsend DW, Christie NA and Weigel TL. 2001. The role of positron emission tomography in evaluating

- mediastinal lymph node metastases in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2(3), 229-233. **HTBS**
- Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK *et al.* Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21:1285-92. **IECS 2004**
- MacManus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, Khaw P, Wirth A, Rischin D and McKenzie A. 2001b. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer*, 92(4), 886-895. **HTBS**
- Magnani P, Carretta A, Rizzo G, *et al.* FDG/PET and spiral CT image fusion for mediastinal lymph node assessment of non-small cell lung cancer patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;40 (5): 741-8. **AETMIS, HTBS**
- Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, *et al.* Staging non small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212(3):803-9. **AETMIS, MSAC, HTBS**
- Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clinic Proceedings*. 1993;68:378-85. **VATAP 1996**
- Minna J . Neoplasms of the lung. In: Isselbacher K, *et al.*, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 1994:1221-9. **VATAP 1996**
- Mitruka S, Landreneau RJ, Mack MJ, Fetterman LS, Gammie J, Bartley S, *et al.* Diagnosing the indeterminate pulmonary nodule: percutaneous biopsy versus thoracoscopy. *Surgery*. 1995; 118:676-84. **VATAP 1996**
- Miyauchi T, Wahl RL. Regional 2-[18 F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake varies in normal lung. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1996;23:517-23. **VATAP 1996 , HTAC**
- Mountain CF. Lung cancer staging classification. *Clinics in Chest Medicine* 1993;14(1):43-51. **VATAP 1996**
- Nettelbladt OS, Sundin AE, Valind SO, Gustafsson GR, Lamberg K, Langstrom B, *et al.* Combined fluorine-18-FDG and carbon-11-methionine PET for diagnosis of tumors in lung and mediastinum. *J Nucl Med* 1998; 39(4): 640-647. **VATAP 1998**
- Nieweg OE. Potential applications of positron emission tomography in surgical oncology. *European Journal of Surgical Oncology* 1994;20:415-24. **VATAP 1996**
- Nolop K, Rhodes CG, Brudin LH, Beaney RP, Krausz T, Jones T, *et al.* Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer* 1987;60:2682-9. **VATAP 1996**
- Office of the Secretary of Veterans Affairs. *Annual Report of the Secretary of Veterans Affairs: Fiscal Year 1994* Washington DC: U.S. Government Printing Office, 1995:54-5. **VATAP 1996**
- Pandit N, Gonen M, Krug L, *et al.* Prognostic value of [18F]FDG-PET imaging in small cell lung cancer. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2003;30(1):78-84. **AHRQ 2004**
- Panzer R, Black E, Griner P. *Diagnostic Strategies for Common Medical Problems* Philadelphia, PA: American College of Physicians, 1991:16-28. **VATAP 1996**

- Patz EF, Lowe VJ, Goodman PC and Herndon J. 1995. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest*, **108**(6), 1617-1621. **HTBS, VATAP 1996**
- Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Harris LK, Goodman PC. Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2-[F-18]-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1994; 191:379-82. **VATAP 1996**
- Pearson F. Staging of the mediastinum: role of mediastinoscopy and computed tomography. *Chest* 1993; 103(4):346s-8s. **VATAP 1996**
- Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, Fidler V, Pruim J and Groen HJ. 2000. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography [letter]. *N Engl J Med*, 343(4), 254-261. **HTBS, IECS 2003, IECS 2004, AETMIS**
- Poncelet AJ, Lonneux M, Coche E, Weynand B, Noirhomme P, Coche E, Collard P, Humblet Y, Liistro G, Lonneux M, Noirhomme P, Pieters T, Poncelet A, Rodenstein D, Scaillet P and Weynand B. 2001. FDG-PET scan enhances but does not replace preoperative surgical staging in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 20(3), 468-475. **HTBS, IECS 2003, IECS 2004**
- Prentice RL. 1989. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*, 8(4), 431-440. **HTBS**
- Pugatch RD. Radiologic evaluation in chest malignancies. *Chest* 1995;107:2945-75. **VATAP 1996**
- Quint LE, Francis IR, Wahl RL, Gross BH, Glazer GM. Preoperative staging of non-small-cell carcinoma of the lung: imaging methods. *American Journal of Roentgenology* 1995;164:1349-59. **VATAP 1996**
- Rees JH, Hain SF, Johnson MR, et al. The role of [18F]fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 2001;124(Pt 11):2223-31. **AHRQ 2004**
- Rege SD, Hoh CK, Glaspy JA, Aberle DR, Dahlbom M, Razavi MK. Imaging of pulmonary mass lesions with whole body positron emission tomography and fluorodeoxyglucose. *Cancer* 1993; 72:82-90. **VATAP 1996 , HTAC**
- Rieber A, Schimneister H, Gabelmann A, Nuessle K, Reske S, Kreienberg R *et al.* Preoperative staging of invasive breast cancer with MR mammography and/or PET: boon or bunk? *British Journal of Radiology* 2002;75:789-98. **IECS 2004**
- Roberts PF, Follette DM, vonHaag D, Park JA, Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2000;70(4):1154-9. **AETMIS**
- Rubins JB, Rubins HB. Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected solitary pulmonary lesions. *Chest*. 1996;109:100-3. **VATAP 1996**
- Samet JM. The epidemiology of lung cancer. *Chest* 1993;103(1):20S-29S. **VATAP 1996**
- Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T, Murayama S, Ishida T, Sugio K and Masuda K. 1996. The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. *Eur J Nucl Med*, 23(7), 741-747. **HTBS, MSAC, VATAP 1996, VATAP 1998, NHSRD-HTA , HTAC**
- Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ and Maisey MN. 1999. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in

- the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 67(3), 790-797. **HTBS, IECS 2003, IECS 2004, MSAC**
- Saunders CA, van der Walt J, Timothy AR. Detection of lymphoma in bone marrow by wholebody positron emission tomography. *Blood*. 1998 May 1;91(9):3340-6. **AETMIS**
- Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M, Bland W and Williams AJ. 1996. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 153(1), 417-421. **HTBS, VATAP 1996, HTAC**
- Schag CA, Ganz PA, Wing DS, Sim MS and Lee JJ. 1994. Quality of life in adult survivors of lung, colon and prostate cancer. *Qual Life Res*, 3(2), 127-141. **HTBS**
- Schimneister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K *et al*. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001;28:351-8. **IECS 2004, IECS 2004**
- Schomburg A, Bender H, Reichel C, Sommer T, Ruhlman J, Kozak B, *et al*. Standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose: the value of different normalization procedures. *European Journal of Nuclear Medicine* 1996;23(5):571-4. **VATAP 1996**
- Schumacher T, Brink I, Mix M, *et al*. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2001;28(4):483-8. **AHRQ 2004**
- Scott W, Schwabe JL, Gupta NC, Dewan NA, Reeb SD, Sugimoto JT, *et al*. Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using F-18-fluorodeoxyglucose. *Annals of Thoracic Surgery* 1994;58:698-703. **VATAP 1996**
- Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland JJ. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;111:642-8. **VATAP 1996, HTAC**
- Scott WJ, Shepherd J and Gambhir SS (1998). Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. *Annals of Thoracic Surgery* 66:1876–1883. Silberstein EB (1998). Prevalence of adverse reactions to positron emitting radiopharmaceuticals in nuclear medicine. *Journal of Nuclear Medicine* 39:2190–2192. **MSAC**
- Scott WJ, Shepherd J and Gambhir SS. 1998. Costeffectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. *Ann Thorac Surg*, 66(6), 1876-1883. **HTBS**
- Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Müller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 1993;186:129-32. **VATAP 1996**
- Shen YY, Shiau YC, Wang JJ, *et al*. Whole-body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in primary staging small cell lung cancer. *Anticancer Research*. 2002;22(2B):1257-64. **AHRQ 2004**
- Shepherd F. Screening, diagnosis, and staging of lung cancer. *Current Opinion in Oncology* 1993; 5:310-22. **VATAP 1996**
- Shepherd F. Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1994; 21(4 Supplement 7):7-18. **VATAP 1996**

- Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995;152:225-30. **VATAP 1996**
- Slosman DO, Spiliopoulos A, Couson F, Nicod L, Louis O, Lemoine R, *et al.* Satellite PET and lung cancer: a prospective study in surgical patients. *Nuclear Medicine Communications* 1993; 14:955-61. **VATAP 1996 , HTAC**
- Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M *et al.* Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)- fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg* 1998;228:220-7. **IECS 2004**
- Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F *et al.* Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:1676-88 **IECS 2004.**
- Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, *et al.* Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342:19-21. **VATAP 1996**
- Steele JD. The solitary pulmonary nodule: report of a cooperative study of resected asymptomatic solitary pulmonary nodules in males. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1963;46(1) :21-39. **VATAP 1996**
- Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK and Weder W. 1997. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology*, 202(2), 441-446. **HTBS, MSAC, NHSRD-HTA , HTAC**
- Stokkel MP, Bakker PF, Heine R, Schlosser NJ, Lammers JW, Van R *et al.* Staging of lymph nodes with FDG dual-headed PET in patients with non-small-cell lung cancer. *Nucl. Med Commun.* 1999;20:1001-7. **IECS 2001, IECS 2003, IECS 2004**
- Stokkel MP, Draisma A and Pauwels EK. 2001. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-Dglucose in oncology. Part IIIb: Therapy response monitoring in colorectal and lung tumours, head and neck cancer, hepatocellular carcinoma and sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 127(5), 278-285. **HTBS**
- Strauss GM, Kwiatkowski DJ, Harpole DH, Lynch TJ, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Molecular and pathologic markers in stage I non-small-cell carcinoma of the lung. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13:1265-79. **VATAP 1996**
- Sugarbaker DJ, Strauss GM. Advances in surgical staging and therapy of non-small-cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1993;20(2):163-72. **VATAP 1996**
- Swensen S, Harms GF, Morin RL, Myers JL. CT evaluation of solitary pulmonary nodules: value of 185-H reference phantom. *AJR American Journal of Roentgenology.* 1991;156:925-9. **VATAP 1996**
- Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology.* 1995;194:393-8. **VATAP 1996**
- Szabo E, Birrer MJ, Mulshine JL. Early detection of lung cancer. *Seminars in Oncology* 1993; 20(4):374-82. **VATAP 1996**

- Takanashi N, Nobe Y, Asoh H, Yano T, Ichinose Y. The diagnostic accuracy of a solitary pulmonary nodule, using thin-section high resolution CT: a solitary pulmonary nodule by HRCT. *Lung Cancer*. 1995;13:105-12. **VATAP 1996**
- Tockman MS, Bupta PK, Pressman NJ, Mulshine JL. Considerations in bringing a cancer biomarker to clinical application. *Cancer Research* 1992; 52(Supplement):2711s-8s. **VATAP 1996**
- Torizuka T, Zasadny KR, Recker B, Wahl RL. Untreated primary lung and breast cancers: correlation between F-18 FDG kinetic rate constants and findings of in vitro studies. *Radiology* 1998; 207(3): 767-774. **VATAP 1998**
- Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB, Myers RW and Lutrin CL. 1995. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg*, 60(6), 1573-1581. **VATAP 1996, HTBS, MSAC, HTAC**
- Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM and Haseman MK (1996). Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nuclear Medicine and Biology* 23:737-743. **MSAC**
- van der Hoeven JJM, Hoekstra OS, Comans EFI, Pijpers R, Boom RPA, van Geldere D *et al.* Determinants of diagnostic performance of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Annals of Surgery* 2002;236:619-24. **IECS 2004**
- van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM *et al.* Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomized trial. *The Lancet* 2002;359: 1388-92. **IECS 2003**
- van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Verboon P, Boers M, Toward Less Futile Surgery in Non-Small Cell Lung Cancer? A Randomized Clinical Trial to Evaluate The Cost-Effectiveness of Positron Emission Tomography. *Controlled Clinical Trials*, 22(1):89-98, 2001 **CEDIT 2001**
- Vansteenkiste J and Stroobants SG. 2001. The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy- D-glucose in respiratory oncology. *Eur Respir J*, 17(4), 802-820. **HTBS**
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelmans LA and Demedts MG. 1998b. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol*, 16(6), 2142-2149. **HTBS, MSAC**
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, *et al.* Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with December 1998 potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. Leuven Lung Cancer Group. *Chest* 1997; 112(6): 1480-1486. **VATAP 1998, MSAC, NHSRD-HTA**
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeken EK, Nuyts JL, Maes FP and Bogaert JG. 1998a. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? The Leuven Lung Cancer Group. *Eur J Nucl Med*, 25(11), 1495-1501. **HTBS, MSAC, AETMIS**
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, Mortelmans LA and Demedts MG. 1999. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission

- tomography scan in non-small-cell lung cancer: an analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol*, 17(10), 3201-3206. **HTBS**
- Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;55(3):317-24. **AETMIS**
- vau Tinteren H, Hoekstra OS, Smit-EF, van den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM *et al.* Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomized trial. *The Lancet* 2002;359:1388-92. **IECS 2004**
- Vellenga E, van Agthoven M, Croockewit AJ, Verdonck LF, Wijermans PJ, van Oers MH, Volkens CP, van Imhoff GW, Kingma T, Uyl-de Groot CA and Fibbe WE. 2001. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study. *Br J Haematol*, 114(2), 319-326. **HTBS**
- Vesselle H, Pugsley 1M, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 124(3):511.-9, 2002. **IECS 2003, IECS 2004**
- Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Can Res* 2000;6(10):3837-44. **AETMIS**
- Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI and Orringer MB. 1994. Staging of mediastinal nonsmall cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology*, 191(2), 371-377. **HTBS, VATAP 1996, HTAC**
- Wang H, Maurea S, Mainolfi C, Fiore F, Gravina A, Panico MR, et al. Tc-99m MIBI scintigraphy in patients with lung cancer. Comparison with CT and fluorine-18 FDG PET imaging. *Clin Nucl Med* 1997; 22(4): 243-249. **VATAP 1998, NHSRD-HTA**
- Webb WR, Sarin M, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Gatsonis C. Interobserver variability in CT and MR staging of lung cancer. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1993; 17(6):841-6. **VATAP 1996**
- Weber WA, Nerverve J, Sklarek J, et al. Imaging of lung cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose: comparison of a dual-head gamma camera in coincidence mode with a full-ring positron emission tomography system. *Eur J Nucl Med* 1999;26(4):388-95. **AETMIS, CEDIT 2001**
- Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK and Steinert HC (1998). Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery* 66:886–892. **MSAC, CEDIT 2001**
- Weng E, Tran L, Safa A, Sedegui A, Juillard G, Mark R, Santiago S, Brown C and Mandelkern M. 2000. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. *Am J Clin Oncol*, 23(1), 47-52 **HTBS**
- Wiedemann HP, Meziane M . Diagnostic imaging. In: Richard A. Matthay, ed. *Pulmonary and Critical Care Medicine*. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1994:1-26. **VATAP 1996**

- Wu YC, Doi K, Giger ML. Detection of lung nodules in digital chest radiographs using artificial neural networks: A Pilot Study. *Journal of Digital Imaging* 1995;8(2):88-94. **VATAP 1996**
- Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Vehara T, Taguchi T *et al.* Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput. Assist. Tomogr.* 2000;24:274-80. **IECS 2004**
- Zagonel V, Pinto A, Serraino D, Babare R, Serraino D, Babare R, *et al.* Lung cancer in the elderly. *Cancer Treatment Reviews* 1994;20:315-29. **VATAP 1996**
- Zhao DS, Valdivia AY, Li Y, *et al.* 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small-cell lung cancer. *Seminars in Nuclear Medicine* 2002;32(4):272-5. **AHRQ 2004**
- Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, Müller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 1991;179:469-76. **VATAP 1996**

**COLON E RETO**

- Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998;206(3): 755-760. **VATAP 1998, AHRQ 2000, NHSRD-HTA**
- Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C, et al. Indium-111 Oncoscint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: early observations. *Clinical Nuclear Medicine* 1995;20:230-6. **VATAP 1996**
- Charnsagavej C. New imaging modalities for follow-up of colorectal carcinoma. *Cancer* 1993; 71:4236-40. **VATAP 1996**
- Collier BD, Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Harwood SJ, Olsen J, Kaplan EH, et al. Immunoscintigraphy performed with In-111-labeled CYT-103 in the management of colorectal cancer: comparison with CT. *Radiology* 1992;185:179-86. **VATAP 1996**
- Corman ML, Galandiuk S, Block GE, Prager ED, Weiner GJ, Kahn D, et al. Immunoscintigraphy with 111In-satumomab pentetide in patients with colorectal adenocarcinoma: performance and impact on clinical management. *Diseases of the Colon and Rectum* 1994;37:129-37. **VATAP 1996**
- Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK, Jr., et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med* 1997; 38(8):1196-1201. **VATAP 1998, MSAC, NHSRD-HTA**
- Donald JJ, Burhenne HJ. Colorectal cancer: Can we lower the death rate in the 1990s? *Canadian Family Physician* 1993;39:107-14. **VATAP 1996**
- Engenhart R, Kimmig BN, Strauss LG, Hover KH, Romahn J, Haberkorn U, et al. Therapy monitoring of presacral recurrences after high dose irradiation: value of PET, CT, CEA and pain score. *Strahlentherapie und Onkologie* 1992;168:203-12. **VATAP 1996**
- Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, Frick MP, Bowman BM, Christensen MA, et al. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. *Diseases of the Colon and Rectum* 1994;37:153-6. **VATAP 1996, HTAC**
- Fengler SA, Pearl RK. Technical considerations in the surgical treatment of colon and rectal cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 1994;10:200-7. **VATAP 1996**
- Findlay M, Young H, Dunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T, et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomograph in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14:700-888. **VATAP 1996, NHSRD-HTA, HTAC**
- Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, et al (1999). Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 17:894-901. **MSAC**
- Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer [see comments]. *Ann Surg* 1998; 227(3): 319-323. **VATAP 1998**
- Galandiuk S. Immunoscintigraphy in the surgical management of colorectal cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1993;34:541-4. **VATAP 1996**

- Gasparini M, Buraggi GL, Regalia E, Maffioli L, Balzarini L, Gennari L. Comparison of radioimmunodetection with other imaging methods in evaluating local relapses of colorectal carcinoma. *Cancer* 1994;73:846-9. **VATAP 1996**
- Goldenberg DM. New imaging techniques in gastrointestinal cancer. *Current Opinions in Oncology* 1993;5:697-702 **VATAP 1996**
- Gupa N, Bradfield H. Role of positron emission tomography scanning in evaluating gastrointestinal neoplasms *Sem Nucl Med.* 1996. XXVI: 65-73. **HTAC**
- Hawes RH. New staging techniques: endoscopic ultrasound. *Cancer* 1993;71:4207-13. **VATAP 1996**
- Hernandez-Socorro CR, Guerra C, Hernandez-Romero J, Rey A, Lopez-Facal P, Alvarez-Santullano V. Colorectal carcinomas: diagnosis and preoperative staging by hydrocolonosonography. *Surgery* 1995;117:609-15. **VATAP 1996**
- Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A, et al. Impact of 18FFDG- positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Archives of Surgery*, 385(2): 129-34, 2000 **ATEMIS, IECS 2001, CEDIT 2001**
- Ito K, Kato T, Tadokoro M, Ishiguchi T, Oshima M, Ishigaki T, et al. Recurrent rectal cancer and scar: differentiation with PET and MR imaging. *Radiology* 1992;182:549-52. **VATAP 1996**
- Kievet J, Bruinvels DJ. Detection of recurrence after surgery for colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 1995;31A:1222-5. **VATAP 1996**
- Kronborg O, Fenger C, Deichgraeber E, Hansen L. Follow-up after radical surgery for colorectal cancer: design of a randomized study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1988; 149(Suppl):159-62. **VATAP 1996**
- Kroneborg O. Optimal follow-up in colorectal cancer patients: What tests and how often? *Seminars in Surgical Oncology* 1994;10:217-24. **VATAP 1996**
- Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF *et ai.* The role of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996;131:703-7. **IECS 2001, IECS 2003, IECS 2004, MSAC, VATAP 1996, HTAC**
- Langenbecks Arch Surg 2000;385(2):129-34. Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte PS, Yamamoto AJ, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. *Nucl Med Commun* 2000;21(9):793-8. **ATEMIS**
- Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A *et ai.* Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks. Arch Surg* 2000;385: 129-34. **IECS 2004**
- Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer: results of a prospective randomized trial. *Archives of Surgery* 1995;130:1062-7. **VATAP 1996**
- Nattinger AB. Colon Cancer Screening and Detection. In Panzer RJ, Black ER, Griner PF, eds. *Diagnostic Strategies for Common Medical Problems.* American College of Physicians, Philadelphia, 1991. **VATAP 1996**
- Nelson RL. Screening of average-risk individuals for colorectal cancer and postoperative evaluation of patients with colorectal cancer. *Surgical Clinics of North America* 1996;76:35-45. **VATAP 1996**

- Nelson RL. The decision to treat patients with recurrent colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:4298-301. **VATAP 1996**
- O Medicare deve ampliar a cobertura do uso do FDG PET para o câncer de cabeça e pescoço (excluindo malignidades do SNC e tireóide)? **AHRQ 2000**
- Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Birnbaum EH, et al. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: Comparison of position emission tomography and computed tomography. *Annals of Surgical Oncology* 1997; 4(8): 613-620. **VATAP 1998, MSAC, NHSRD-HTA**
- Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg K-G. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow-up. *Diseases of the Colon and Rectum* 1995;38:619-26. **VATAP 1996**
- Okazumi S, Isono K, Enomoto K, Kikuchi T, Ozaki M, Yamamoto H, et al. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterization of tumor and assessment of effect of treatment. *Journal of Nuclear Medicine* 1992;33:333-339. **VATAP 1996**
- Panzer RJ. Hepatic Metastases. In Panzer RJ, Black ER, Griner PF, eds. *Diagnostic Strategies for Common Medical Problems*. American College of Physicians, Philadelphia, 1991. **VATAP 1996**
- Petersen BM, Bass BL, Bates HR, Chandeysson PL, Harmon JW. Use of the radiolabeled murine monoclonal antibody, 111In-CYT-103, in the management of colon cancer. *American Journal of Surgery* 1993;165:137-43. **VATAP 1996**
- Price P, Jones T, EC PET Oncology Concerted Action and EORTC PET Study Group. Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? *European Journal of Cancer* 1995;31A:1924-7. **VATAP 1996**
- Rafaelsen SR, Kronborg O, Larsen C, Fenger C. Intraoperative ultrasonography in detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum* 1995;38:355-60. **VATAP 1996**
- Ruers TJM, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbles TH et al. Value of Positron Emission Tomography With [F-18]Fluorodeoxyglucose in Patients With Colorectal Liver Metastases: A Prospective Study. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:388-95. **IECS 2003, IECS 2004**
- Ruhlmann J, Schomburg A, Bender H, Oehr P, Robertz-Vaupel GM, Vaupel H, et al. Fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography in colorectal cancer patients studied in routine daily practice. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(10): 1195-1204. **VATAP 1998, NHSRD-HTA**
- Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, Mercks E, Mortelmans L, Bormans G, et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *European Journal of Surgical Oncology* 1995;21:517-22. **VATAP 1996**
- Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C. Scar or recurrent rectal cancer: positron emission tomography is more helpful than immunoscintigraphy. *Archives of Surgery* 1989; 124:197-200. **VATAP 1996**
- Staib L, Schirrmeister H, Reske SN, Beger HG. Is F- 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? *Amer J Surg* 2000;180(1):1-5. **ATEMIS**

- Stark DD, Wittenberg J, Butch RJ, Ferrucci JT. Hepatic metastases: randomized, controlled comparison of detection with MR imaging and CT. *Radiology* 1987;165:399-406. **VATAP 1996**
- Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B, Kimmig B, Egenhart R, et al. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. *Radiology* 1989;170:329-32. **VATAP 1996**
- Tempero M, Brand R, Holderman K, Matamoros A. New imaging techniques in colorectal cancer. *Seminars in Oncology* 1995;22:448-71. **VATAP 1996**
- US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer. In: *Guide to Clinical Preventive Services*. Second edition. Williams and Wilkins, Philadelphia, 1996. **VATAP 1996**
- Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, et al (1999). Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Archives of Surgery* 134:503–511. **AHRQ 2000, MSAC**
- Valk PE. Sense and sensitivity: issues in technology assessment (editorial). *Journal of Nuclear Medicine* 1996;37:1436-7. **VATAP 1996**
- Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *American Journal of Surgery* 1996;171:21-6. **VATAP 1996, HTAC**
- Willkomm P, Bender H, Bangard M, Decker P, Grünwald F, Biersack HJ. FDG PET and immunoscintigraphy with Tc-99m-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2000;41(10):1657-63. **ATEMIS**
- Yonakura Y, Benua RS, Brill AB, Som P, Yeh SDJ, Kemeny NE, et al. Increased accumulation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in liver metastases from colon cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1982;23:1133-7. **VATAP 1996**
- Yonakura Y, Benua RS, Brill AB, Som P, Yeh SDJ, Kemeny NE, et al. Increased accumulation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in liver metastases from colon cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1982;23:1133-7. **VATAP 1996**

**MAMA**

- Adler LP, Crowe JP, al-Kaisi NK et al. (1993). Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2- deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology*, 187(3):743-50. **BLUE CROSS, VATAP 1996, AHRQ 1999**
- Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC et al. (1997). Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2- fluoro-D- glucose (FDG) PET. *Radiology*, 203(2):323-7. **BLUE CROSS, ECRI 2003, VATAP 1998, NHSRD-HTA, AHRQ 1999**
- Ahmad A, Barrington S, Maisey M et al. (1999). Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. *Br J Cancer*, 79(3-4): 478-82. **BLUE CROSS**
- Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276(22):1818-22. **VATAP 1996, BLUE CROSS**
- Altinyollar H, Kapucuoglu N, Pak I et al. (2000). Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in early stage breast carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 19(2):141-4. **BLUE CROSS**
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures-1996*. New York: National Media Office-ACS, 1996. **VATAP 1996**
- American College of Radiology. (1995). *Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)*, 2nd ed. Reston, VA: American College of Radiology. **BLUE CROSS**
- Avril N, Bense S, Ziegler SI, Dose J, Weber W, Laubenbacher C, et al. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med* 1997; 38(8): 1186-1191. **VATAP, 1998, BLUE CROSS, NHSRD-HTA**
- Avril N, Dose J, Janicke F et al. (1996b). Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*, 14(6):1848-57. **BLUE CROSS**
- Avril N, Dose J, Jänicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14:1848-57. **VATAP 1996, AHRQ 1999**
- Avril N, Dose J, Jänicke F, Ziegler S, Römer W, Weber W, et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(17):1204-9. **VATAP 1996, BLUE CROSS, ECRI 2003, IECS 2001, AHRQ 1999**
- Avril N, Rose CA, Schelling M et al. (2000). Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol*, 18(20):3495-502. **BLUE CROSS, ECRI 2003**
- Bassa P, Kim EE, Inoue T et al. (1996). Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18- fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med*, 37(6):931-8. **BLUE CROSS, ECRI 2003, VATAP 1996, NHSRD-HTA**
- Bassett LW, Liu TH, Giuliano AE. (1991). The prevalence of carcinoma in palpable vs. impalpable, mammographi- cally detected lesions. *Am J Radiol*, 157:21-24. **BLUE CROSS**

- Bender H, Kirst J, Palmedo H et al. (1997). Value of 18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res*, 17(3B):1687-92. **BLUE CROSS, VATAP 1998, NHSRD-HTA**
- Blamey RW, Wilson ARM, Patnick J, Dixon JM. Screening for breast cancer. *British Medical Journal*. 1994;309:1076-9. **VATAP 1996**
- Bruce DM, Evans NTS, Heys SD, Needham G, BenYounes H, Mikecz P, et al. Positron emission tomography: 2-deoxy-2-[18 F]-fluoro-D-glucose uptake in locally advanced breast cancers. *European Journal of Surgical Oncology*. 1995; 21:280-3. **VATAP 1996**
- Burak WE, Walker MJ, Yee LD et al. (1999). Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*, 177(6):445-9.
- Casalegno PS, Sandrucci S, Bello M et al. (2000). Sentinel lymph node and breast cancer staging: final results of the Turin Multicenter Study. *Tumori*, 86(4):300-3. **BLUE ROSS**
- Cook GJ, Fogelman I. Skeletal metastases from breast cancer: imaging with nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 1999;29(1):69-79. **ATEMI**
- Cook GJ, Houston S, Rubens R et al. (1998). Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol*, 16(10):3375-9. **BLUE ROSS**
- Crippa F, Agresti R, Donne VD, Pascali C, Bogni A, Chiesa C, et al. The contribution of positron emission tomography (PET) with 18F- fluorodeoxyglucose (FDG) in the preoperative detection of axillary metastases of breast cancer: the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Tumori* 1997;83(2):542-3. **ATEMI, BLUE ROSS**
- Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, Pascali C, Bogni A, et al. Prospective evaluation of fluorine- 18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39(1):4-8. **ATEMI, NHSRD-HTA, BLUE ROSS**
- Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, Pascali C, Bogni A, et al. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in P,Krebs D, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(9): 1138-1145. **VATAP 1998**
- Crowe JP Jr, Adler LP, Shenk RR et al. (1994). Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic, and pathological findings. *Ann Surg Oncol*, 1(2):132-40. Adler DD, Wahl RL. New methods for imaging the breast: techniques, findings, and potential. *American Journal of Roentgenology*. 1995;164:19-30. **VATAP 1996**
- Crowe JP Jr, Adler LP, Shenk RR, Sunshine J. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic, and pathological findings. *Ann Surg Oncol* 1994 Mar;1(2):132-40. **ECRI 2003**
- Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS et al. (1999). Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 85(5):1098-103. **BLUE CROSS**
- Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE et al. (1999). Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of

metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med*, 26(1):51-6. **BLUE CROSS**

Department of Veterans Affairs, National Center for Veteran Analysis and Statistics, Assistant Secretary for Policy and Planning: *Nation Survey of Veterans (NSV9503)*. April 1995. Depot Stock No. P92493. **VATAP 1996**

Doting MHE, Jansen L, Nieweg OE et al. (2000). Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer*, 88(11):2546-52. **BLUE CROSS**

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (1992). Systematic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*, 339:1-15, 71-85. **BLUE CROSS**

Feussner JR, Hynes DM. Breast cancer among women veterans pilot/feasibility study. SDR 92-006, Abstract. In: HSR&D Special Projects Office: *Projects Receiving Funding in Fiscal Year 1995*. **VATAP 1996**

Fisher B. (1999). Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin*, 49:159-77. **BLUE CROSS**

Galli A, Massaza L, Chiappo L et al. (2000). Study of sentinel lymph node in breast cancer: our experience in 46 cases. *Tumori*, 86(4):317-9. **BLUE CROSS**

Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB et al. (2000). Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 18(13):2553-9. **BLUE CROSS**

Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R, Micheli A, Asero S, Ferraris C, Gennaro M, Bombardieri E, Cascinelli N. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 2001 Apr 18;93(8):630-5. **ECRI 2003, BLUE CROSS**

Gucciardo G, Schiavo R, Grillo LR et al. (2000). The success rate of identification of the sentinel lymph node in breast cancer: our training series. *Tumori*, 86(4):312-3. **BLUE CROSS**

Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG et al. (1998). Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med*, 39(8):1388-93. **BLUE CROSS**

Guller U, Nitzsche EU, Schirp U, Viehl CT, Torhorst J, Moch H, Langer I, Marti WR, Oertli D, Harder F, Zuber M. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet. *Breast Cancer Res Treat* 2002 Jan;71(2):171-3. **ECRI 2003**

Harms SE, Flamig DP, Evans WP, Harries SA, Bown S. MR imaging of the breast: current status and future potential. *American Journal of Roentgenology*. 1994;163:1039-47. **VATAP 1996**

Harris JR, Morrow M, Norton L. (1997). Malignant tumors of the breast. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Fifth Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1557-1616. **BLUE CROSS**

Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR et al. (1999). Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-

regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology*, 210(3):807-14.  
**BLUE CROSS**

- Henderson IC. (1994). Adjuvant systemic therapy for early breast cancer. *Cancer*, 74:401-9. **BLUE CROSS**
- Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ, Schiepers C, Choi Y, Rege S, Nitzsche E, et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* 1993 Jul-Aug;17(4):582-9. **ECRI 2003, BLUE CROSS**
- Holle LH, Trampert L, Lung-Kurt S, Villena-Heinsen CE, Püschel W, Schmidt S, et al. Investigations of breast tumors with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and SPECT. *The Journal of Nuclear Imaging*. 1996;37:615-22. **VATAP 1996, ECRI 2003**
- Hubner KF, Smith GT, Thie JA, Bell JL, Nelson HS, Hanna WT. The Potential of F-18-FDG PET in Breast Cancer. Detection of Primary Lesions, Axillary Lymph Node Metastases, or Distant Metastases. *Clin Positron Imaging* 2000 Sep;3(5):197-205. **ECRI 2003**
- Inoue T, Kim EE, Wallace S, Yang DJ, Wong FC, Balsan P, et al, 1997, Preliminary study of cardiac accumulation of f-18 fluorotamoxifen in patients with breast cancer. *Clin Imaging* 21: 332-6, **NHSRD-HTA**
- Institute of Medicine. *Strategies for managing the breast cancer research program: a report to the U.S. army medical research and development unit*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1993. **VATAP 1996**
- Irwig L, Tosteson ANA, Gatsonis C et al. (1994). Guideline for meta-analysis evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med*, 120:667-676. **BLUE CROSS**
- Ivancevic VV, Wolter A, Winzer K, Aldinger H, Muller JM, Munz DL. Intraindividual Comparison of F-18-Fluorodeoxyglucose and Tc-99m-Tetrofosmin in Planar Scintimammography and SPECT. *Clin Positron Imaging* 2000 Jan;3(1):17-29. **ECRI 2003**
- Jansson T, Westlin JE, Ahlström H, Lilja A, Långström B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13:1470-7. **VATAP 1996, BLUE CROSS, AHRQ 1999**
- Kapteijn BAE, Nieweg OE, Petersen JL et al. (1998). Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 24:427-30. **BLUE CROSS**
- Kelemen PR, Lowe V, Phillips N. Positron emission tomography and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002 Apr;3(1):73-7. **ECRI 2003**
- Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiologic Reviews*. 1993;15:7-16. **VATAP 1996**
- Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J, Paans AM, Plukker JT, Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Vaalburg W. Standardized uptake value and quantification of metabolism for breast cancer imaging with FDG and L-[1-11C]tyrosine PET. *J Nucl Med* 1997 May;38(5):692-6. **ECRI 2003, BLUE CROSS**
- Kollias J, Gill PG, Coventry BJ et al. (2000). Clinical and histological factors associated with sentinel node identification in breast cancer. *Aust NZ J Surg*, 70(7):485-9. **BLUE CROSS**

- Krag D, Weaver D, Ashikaga T et al. (1998). The sentinel node in breast cancer. A multicenter study. *N Engl J Med*, 339(14):941-6. **BLUE CROSS**
- Lacquement MA, Mitchell D, Hollingsworth AB. (1999). Positive predictive value of the Breast Imaging Reporting and Data System. *J Am Coll Surg*, 189(1):34-40. **BLUE CROSS**
- Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kame1E, Korom S, Seifert B et al. Staging of small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *New England Journal of Medicine* 2003;348:2500-7. **IECS 2003**
- Lau J. (1997). Meta-Test version 0.6. New England Medical Center; Boston, Mass. **BLUE CROSS**
- Liberman L, Abramson AF, Squires FB et al. (1998). The Breast Imaging Reporting and Data System: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *Am J Radiol*, 171:35-40. **BLUE CROSS**
- Liff JM, Sung JFC, Chow WH, Greenberg RS, Flanders WD. Does increased detection account for the rising incidence of breast cancer? *American Journal of Public Health*. 1991;81:462-5. **VATAP 1996**
- Liu TJ, Yeh DC, Wu CC et al. (2000). Selective sentinel lymph node dissection in breast cancer: experiences from Taiwan. *Surg Clin North Am*, 80(6):1779-86. **BLUE CROSS**
- Lonneux M, Borbath I, Berliere M et al. (2000). The place of whole-body PET FDG for the diagnosis of distant recurrence of breast cancer. *Clin Positron Imaging*, 3(2):45-9. **BLUE CROSS**
- Martin RC, Edwards MJ, Wong SL et al. (2000). Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. *Surgery*, 128(2):139-44. **BLUE CROSS**
- Minn H, Soini I. [ 18 F]Fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1989;15:61-6. **VATAP 1996**
- Moffat FL, Gulec SA, Sittler SY et al. (1999). Unfiltered sulfur colloid and sentinel node biopsy for breast cancer: technical and kinetic considerations. *Ann Surg Oncol*, 6(8):746-55. **BLUE CROSS**
- Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39(3): 431-435. **VATAP 1998, BLUE CROSS**
- Morgan A, Howisey RL, Aldape HC et al. (1999). Initial experience in a community hospital with sentinel lymph node mapping and biopsy for evaluation of axillary lymph node status in palpable invasive breast cancer. *J Surg Oncol*, 72(1):24-30; discussion 30-1. **BLUE CROSS**
- Morrison AS. Screening for cancer of the breast. *Epidemiologic Reviews*. 1993;15:244-55. **VATAP 1996**
- Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA et al. (1996). Positron emission tomography with 2-[18F]Fluoro-2-deoxy- D-glucose and 16alpha-[18F]fluoro-17beta-estradiol in breast cancer: correlation with estrogen receptor status and

- response to systemic therapy. *Clin Cancer Res*, 2(6):933-9. **BLUE CROSS, VATAP 1996**
- Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA et al. (2001). Metabolic flare: An indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. (*In press*). **BLUE CROSS**
- Murthy K, Aznar M, Bergman AM et al. (2000). Positron emission mammographic instrument: initial results. *Radiology*, 215(1):280-5. **BLUE CROSS**
- Murthy K, Aznar M, Thompson CJ, Loutfi A, Lisbona R, Gagnon JH. Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system producing glucose metabolic images using FDG. *J Nucl Med* 2000 Nov;41(11):1851-8. **ECRI 2003**
- Nakamoto Y, Chang AE, Zasadny KR, Wahl RL. Comparison of attenuation-corrected and non-corrected FDG-PET images for axillary nodal staging in newly diagnosed breast cancer. *Molecular Imaging Biol* 2002;4(2):161-9. **ECRI 2003**
- Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, Singletary SE, Hortobagyi GN, Tilbury RS. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993 Jun 15;71(12):3920-5. **ECRI 2003, BLUE CROSS, VATAP 1996, AHRQ 1999**
- NIH Consensus Statement. (1997). Breast cancer screening for women ages 40-49. *NIH Consensus Statement*, 15(1):1-35. **BLUE CROSS**
- Noh DY, Yun IJ, Kang HS, Kim YC, Kim JS, Chung JK, Lee DS, Lee MC, Moon WK, Youn YK, Oh SK, Choe KJ. Detection of cancer in augmented breasts by positron emission tomography. *Eur J Surg* 1999 Sep;165(9):847-51. **ATEMI, VATAP 1998**
- Noh DY, Yun IJ, Kim JS, Kang HS, Lee DS, Chung JK, et al. Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer. *World J Surg* 1998; 22(3):223-227; discussion 227-228. **VATAP 1998, ECRI 2003, BLUE CROSS**
- O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM et al. (1998). Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg*, 186(4):423-7. **BLUE CROSS**
- Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, Suzuki Y, Okumura A, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, Yasuda S, Shohtsu A. Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2000 Jan;7(1):99-103. **ECRI 2003, BLUE CROSS**
- Olson JA, Fey J, Winawer J et al. (2000). Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. *J Am Coll Surg*, 191(6):593-9. **BLUE CROSS**
- Orel SG, Sullivan DC, Dambro TJ. (1997). BI-RADS categorization as a predictor of malignancy (abstr). *Radiology*, 205(P):447. **BLUE CROSS**
- Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer* 1998; 82(11): 2227-2234. **VATAP 1998, BLUE CROSS**
- Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D, Biersack HJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the

- detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med* 1997 Sep;24(9):1138-45. **ECRI 2003, BLUE CROSS**
- Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(12): 1588-1593. **VATAP 1998**
- Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D et al, 1997, Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium 99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast cancer tumours. *Eur J Nucl Med* 24: 1138-45 **NHSRD-HTA, AETSA**
- Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology*. 1994;193:359-64. **VATAP 1996**
- Pietrzyk U, Scheidhauer K, Scharl A, Schuster A, Schicha H. Presurgical visualization of primary breast carcinoma with pet emission and transmission imaging. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1995;36(10):1882-4. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[f-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 1991;179:765-70. **VATAP 1996**
- Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS et al. (1997). Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med*, 38(3):366-8. **BLUE CROSS**
- Pizzocaro C, Rossini PL, Terzi A et al. (2000). Sentinel node biopsy in breast cancer: the experience of Brescia Civic Hospital. *Tumori*, 86(4):309-11. **BLUE CROSS**
- Raylman RR, Majewski S, Wojcik R, Weisenberger AG, Kross B, Popov V, Bishop HA. The potential role of positron emission mammography for detection of breast cancer. A phantom study. *Med Phys* 2000;27(8):1943-54. **ATEMI**
- Rieber A, Schirrmeister H, Gabe1mann A, Nuess1e K, Reske S, Kreienberg R *et al*. Preoperative staging of invasive breast cancer with MR mammography and/or PET: boon C bunk? *British Journal of Radiology* 2002;75:789-98. **IECS 2003, ECRI 2003**
- Robert G, Mi1ne R. Positron emission tomography: establishing priorities for health technology assessment. *Health Technol. Assess.* 1999;3:1-54. **IECS 2003**
- Rockette HE, Redmond CK, Fisher B et al. (1982). Impact of randomized clinical trials on therapy of primary breast cancer: the NSABP overview. *Control Clin Trials*, 3:209-225 **BLUE CROSS**
- Rostom AY, Powe J, Kandil A et al. (1999). Positron emission tomography in breast cancer: a clinicopatho- logical correlation of results. *Br J Radiol*, 72(863):1064-8. **BLUE CROSS**
- Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. (1997). Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 23:495-502. **BLUE CROSS**
- Rubio IT, Korourian S, Cowan C et al. (1998). Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. *Am J Surg*, 176(6):532-7. **BLUE CROSS**
- Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U et al. (1996). Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med*, 23(6):618-23. **BLUE CROSS, VATAP 1996, ECRI 2003, AHRQ 1999**

- Schelbert HR. (1991). Principles of positron emission tomography. In: *Cardiac Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Marcus ML, Schelbert HR, Skorton DJ et al. eds. Philadelphia: W.B. Saunders, pp. 1140-68. **BLUE CROSS**
- Schelling M, Avril N, Nahrig J et al. (2000). Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 18(8):1689-95. **BLUE CROSS**
- Schirrmester H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:2381 **IECS 2001, IECS 2003, BLUE CROSS**
- Schirrmester H, Kuhn T, Guhlmann A et al. (2001). Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: Comparison with the standard imaging procedures. *Eur J Nucl Med*, 28(3):351-8. **BLUE CROSS, ECRI 2003**
- Simes RJ, Margrie SJ. (1991). Patient preferences for adjuvant chemotherapy in breast cancer: report #8901. NHMRC Clinical Trials Center: Sydney, Australia. **BLUE CROSS**
- Smith IC, Ogston Kc~,Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomograph) with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg* 1998;228:220-7. **IECS 2001, IECS 2003, BLUE CROSS, ECRI 2003**
- Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW et al. (2000). Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol*, 18(8):1676-88. **BLUE CROSS, IECS 2001, IECS 2003**
- Snider H, Dowlatshahi K, Fan M et al. (1998). Sentinel node biopsy in the staging of breast cancer. *Am J Surg*, 176(4):305-10. **BLUE CROSS**
- Spillane AJ, Sacks NP. (1999). Which patients with early breast cancer need axillary clearance? *Swiss Surg*, 5(5):205-13. **BLUE CROSS**
- Spillane AJ, Sacks NP. (2000). Role of axillary surgery in early breast cancer: review of the current evidence. *Aust NZ J Surg*, 70(7):515-24. **BLUE CROSS**
- Tasmuth T, Blomqvist C, Kalso E. (1999). Chronic post- treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units. *Eur J Surg Oncol*, 25:38-43. **BLUE CROSS**
- Torizuka T, Zasadny KR, Recker B, Wahl RL. Untreated primary lung and breast cancers: correlation between F-18 FDG kinetic rate constants and findings of in vitro studies. *Radiology* 1998; 207(3): 767-774. **VATAP 1998**
- Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA et al. (1992). The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg*, 216(1):27-34. **BLUE CROSS**
- Tubiana M, Holland R, Kopans DB, Kurtz JM, Petit JY, Rilke F, et al. Commission of the european communities "europe against cancer" program. european school of oncology advisory report: management of non-palpable and small lesions found in mass breast screening. *European Journal of Cancer*. 1994;30A:538-47. **VATAP 1996**

- Utech CI, Young CS, Winter PF. (1996). Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med*, 23(12):1588-93. **BLUE CROSS, ECRI 2003 NHSRD-HTA, AHRQ 1999**
- Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39(1): 4-8. **VATAP 1998**
- van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, Pijpers R, Boom RP, van Geldere D, Meijer S, Lammertsma AA, Teule GJ. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg* 2002 Nov;236(5):619-24. **ECRI 2003, IECS 2003**
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. (1999). Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J Natl Cancer Inst*, 91(4):368-73. **BLUE CROSS**
- Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD et al. (1991). Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]- fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*, 179(3):765-70. **BLUE CROSS**
- Wahl RL, Zasadny K, Helvie M et al. (1993). Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol*, 11(11):2101-11. **BLUE CROSS, VATAP 1996**
- Wahl RL. (1995). Positron emission tomography: applications in oncology. In: *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Murray IPC and Ell PJ, eds. New York: Churchill Livingstone, pp. 801-20. **BLUE CROSS**
- White E, Urban N, Taylor V. Mammography utilization, public health impact, and cost effectiveness in the United States. *American Review of Public Health*. 1993;14:605-33. **VATAP 1996**
- Winer WP, Morrow M, Osborne CK et al. (2001). Malignant tumors of the breast. Chapter 37.2. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia; 1651-1717. **BLUE CROSS**
- Yang JH, Nam SJ, Lee TS et al. (2001). Comparison of intraoperative frozen section analysis of sentinel node with preoperative positron emission tomography in the diagnosis of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*, 31(1):1-6. **BLUE CROSS, ECRI 2003**
- Yutani K, Shiba E, Kusuoka H et al. (2000). Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput Assist Tomogr*, 24(2):274-80. **BLUE CROSS, IECS 2001, IECS 2003, ECRI 2003**
- Yutani K, Tatsumi M, Shiba E et al. (1999a). Comparison of dual-head coincidence gamma camera FDG imaging with FDG PET in detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Nucl Med*, 40(6):1003-8. **BLUE CROSS, ECRI 2003**
- Yutani K, Tatsumi M, Uehara T et al. (1999b). Effect of patients' being prone during FDG PET for the diagnosis of breast cancer. *Am J Roentgenol*, 173(5):1337-9. **BLUE CROSS, ECRI 2003**

Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]- fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993;189:847-50. **VATAP 1996**

**CABEÇA E PESCOÇO**

- Aassar, O. S., Fischbein, N., Caputo, G. R., Kaplan, M. J., Price, D. C., Singer, M. I., Dillon, W. P. & Hawkins, R. 1999, 'Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors', *Radiology*, vol. 210, pp. 177–181.**MSAC**
- Adams, S., Baum, R. P., Stuckensen, T., Bitter, K. & Hor, G. 1998, 'Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer', *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 25, no. 9, pp. 1255–1260.**MSAC**
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures - 1996.**VATAP 1996**
- Anzai, Y., Carroll, W. R., Quint, D. J., Bradford, C. R., Minoshima, S., Wolf, G. T. & Wahl, R. L. 1996, 'Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[f-18] fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses', *Radiology*, vol. 200, no. 1, pp. 135–141.**MSAC, NHSRD-HTA, AHRQ 2000**
- Austin, J. R., Wong, F. C. & Kim, E. E. 1995, 'Positron emission tomography in the detection of residual laryngeal carcinoma', *Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, vol. 113, no. 4, pp. 404–407.**MSAC**
- Baatenburg de Jong RJ, Knecht P, Verwoerd CDA. Reduction of the number of neck treatments in patients with head and neck cancer. *Cancer* 1993;71:2312-8.**VATAP 1996**
- Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ, Verwoerd CDA, van Overhagen H, Lameri JS, Knecht P. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of neck nodes. *Archives of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 1991;117:402-4.**VATAP 1996**
- Bailet, J. W., Abemayor, E., Jabour, B. A., Hawkins, R. A., Ho, C. & Ward, P. H. 1992, 'Positron emission tomography: A new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy', *Laryngoscope*, vol. 102, no. 3, pp. 281–288.**MSAC, HTAC**
- Beenken SW, Maddox WA, Urist MM. Workup of a patient with a mass in the neck. *Advances in Surgery* 1995;28:371-83.**VATAP 1996**
- Benchou M, Lehmann W, Slosman DO, Becker M, Lemoine R, Rufenacht D *et al.* The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 1996;116:332-5. **IECS 2001, IECS 2003, IECS 2004, VATAP 1996, MSAC**
- Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kröger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA, *et al.* FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2000;41(5):816-22.**ATEMIS**
- Bohuslavizki, K. H., Klutmann, S., Buchert, R., Kroger, S., Werner, J. A., Mester, J. & Clausen, M. 1999, 'Value of F-18-FDG PET in patients with cervical lymph node metastases of unknown origin', *Radiology & Oncology*, vol. 33, no. 3, pp. 207–213.**MSAC**
- Braams JW, Pruijm J, Kole AC, Nikkels PG, Vaalburg W, Vermey A, *et al.* Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26(2): 112-115.**VATAP 1998, NHSRD-HTA**
- Braams, J. W., Pruijm, J., Freling, N. J. M., Nikkels, P. G. J., Roodenburg, J. L. N., Boering, G., Vaalburg, W. & Vermey, A. 1995, 'Detection of lymph node metastases squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and

MRI', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 36, no. 2, pp. 211–216. **MSAC, VATAP 1996**

- Brink I, K1enzner T, Krause T, Mix M, Ross UH, Moser E *et al.* Lymph node staging in extracranial head and neck cancer with FDG PET--appropriate uptake period and sizedependence of the results. *Nuclear- Medizin*. 2002;41: 108-13. **IECS 2003 , IECS 2004**
- Brun E, Ohlsson T, Erlandsson K, Kjellen E, Sandall A, Tennrall Jet all, 1997, Early prediction of treatment outcome in head and neck cancer with 2-18 fdg pet. *Acta Oncol* 36:741-7 **NHSRD-HTA**
- Chaiken L, Rege S, Hoh C, et al. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993. 27: 455-464 **HTAC**
- Changlai, S.-P., Kao, C.-H. & Chieng, P.-U. 1997, '18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of head and neck in patients with nasopharyngeal carcinomas', *Oncology Reports*, vol. 4, no. 6, pp. 1331–1334. **MSAC**
- Collins, B. T., Gardner, L. J., Verma, A. K., Lowe, V. J., Dunphy, F. R. & Boyd, J. H. 1998, 'Correlation of fine needle aspiration biopsy and fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of locally recurrent and metastatic head and neck neoplasia', *Acta Cytologica*, vol. 42, no. 6, pp. 1325–1329. **MSAC**
- de Braud F, Al-Sarraf M. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. *Seminars in Oncology* 1993;20:273-8. **VATAP 1996**
- Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer - A comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 2000;126(12):1457-61. **ATEMIS**
- Drane WE, Abbott FD, Nicole MW, Mastin ST, Kuperus JH. Technology for FDG SPECT with a relatively inexpensive gamma camera. *Work in progress*. *Radiology* 1994;191:461-5. **VATAP 1996**
- Farber LA, Benard F, Machtay M, Smith RJ, Weber RS, Weinstein GS, et al. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18F-fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography. *Laryngoscope* 1999;109(6):970-5. **ATEMIS, MSAC, AHRQ 2000**
- Fischbein, N. J., Aassar, O. S., Caputo, G. R., Kaplan, M. J., Singer, M. I., Price, D. C., Dillon, W. P. & Hawkins, R. A. 1998, 'Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck', *American Journal of Neuroradiology*, vol. 19, no. 7, pp. 1189–1196. **MSAC**
- Greven KM, Williams DW, Keyes JW, McGuirt WF, Watson NE, Randall ME, et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994;74:1355-9. **VATAP 1996, HTAC**
- Greven, K. M., Keyes, J. W. J., Williams, D. W., McGuirt, W. F. & Joyce, W. T. 1999, 'Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose', *Cancer*, vol. 86, no. 1, pp. 114–118. **MSAC**

- Greven, K. M., Williams, D. W., Keyes, J. W. J., McGuirt, W. F., Watson, N. E. J. & Case, L. D. 1997, 'Can positron emission tomography distinguish tumor recurrence from irradiation sequelae in patients treated for larynx cancer?', *Cancer Journal From Scientific American*, vol. 3, no. 6, pp. 353–357. **MSAC, AHRQ 2000**
- Greven, K. M., Williams, I. I. I., Keyes, J. J., McGuirt, W. F., Watson, J. N., Randall, M. E., Raben, M., Geisinger, K. R. & Cappellari, J. O. 1994b, 'Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation', *Cancer*, vol. 74, no. 4, pp. 1355–1359. **MSAC**
- Haberkorn U, Strauss LG, Haag D, Dimitrakopoulou A, Ziegler S, Oberdorfer F, et al. Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. *Journal of Nuclear Medicine* 1991;32:1548-55. **VATAP 1996**
- Haberkorn, U., Strauss, L. G., Dimitrakopoulou, A., Seiffert, E., Oberdorfer, F., Ziegler, S., Reisser, C., Doll, J., Helus, F. & van Kaick, G. 1993, 'Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 34, no. 1, pp. 12–17. **MSAC, HTAC**
- Hanasono, M. M., Kunda, L. D., Segall, G. M., Ku, G. H. & Terris, D. J. 1999, 'Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer', *Laryngoscope*, vol. 109, no. 6, pp. 880–885. **MSAC, AHRQ 2000**
- Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S *et al.* Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Annals of Surgery* 2002;136(2):208-17, 2002. **IECS 2003 , IECS 2004**
- Hannah, A., Scott, A. M., Akhurst, T., Berlangieri, S. U., Douglas, M. & Sizeland, A. Initial staging of head and neck cancer with [F-18] fluorodeoxyglucose PET (FDG PET). Proceedings of the 26th Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine. 1996. **MSAC**
- Hannah, A., Scott, A. M., Pathmaraj, K., Akhurst, T., Berlangieri, S. U., Tochon-Danguy, H. J., Chan, G. L., McKay, W. J. & Sizeland, A. Restaging following radiotherapy for head and neck cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Proceedings of the 28th Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine. 1998. Ref Type: Abstract **MSAC**
- Hannah, A., Scott, A. M., Tochon-Danguy, H. J., Chan, J. G., Akhurst, T., Berlangieri, S., Price, D., Coppersmith, M., Smith, G. J., Schelleman, T., McKay, W. J. & Sizeland, A. 2001, 'Evaluation of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computerised tomography with histopathological correlation in the initial staging of head and neck cancer' (Submitted), *Annals of Surgery*. **MSAC**
- Jabour, B. A., Choi, Y., Hoh, C. K., Rege, S. D., Soong, J. C., Lufkin, R. B., Hanafee, W. N., Maddahi, J., Chaiken, L. & Bailet, J. 1993, 'Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation', *Radiology*, vol. 186, no. 1, pp. 27–35. **MSAC**
- Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, Stennert E. 2[F]-fluoro- 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Sep;123(3):294-301. **ATEMIS, MSAC**

- Kao, C. H., ChangLai, S. P., Chieng, P. U., Yen, R. F. & Yen, T. C. 1998, 'Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with 18-fluoro-2- deoxyglucose positron emission tomography and comparison with computed tomography', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 16, no. 11, pp. 3550–3555. **MSAC, AHRQ 2000**
- Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Wemer M, Schwaiger M, Amo1d W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. *Arch Otolal)mgol.Head Neck Surg* 1999;125:1322-8. **IECS 2001, IECS 2003, IECS 2004, MSAC**
- Keyes JWJ, Chen MY, Watson NEJ, Greven KM, McGuirt WF, Williams *et al.* FDG PET evaluation of head and neck cancer: value of imaging the thorax. *Head Neck* 2000;22: 105-10. **IECS 2001, IECS 2003 , IECS 2004, MSAC**
- Kim, K. H., Sung, M.-W., Yun, A. B., Kim, J. W. & Chung, L.-K. 1998, 'F-18 FDG positron emission tomography (PET) in the evaluation of recurrent head and neck cancer', *Asian Journal of Surgery*, vol. 21, no. 4, pp. 271–275. **MSAC**
- Kole, A. C., Nieweg, O. E., Pruij, J., Hoekstra, H. J., Schraffordt Koops H., Roodenburg, J. L. N., Vaalburg, W. & Vermey, A. 1998b, 'Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography', *Cancer*, vol. 82, pp. 1160–1166. **MSAC**
- Kuhn GD, Reisser C, DimitrakopoulouStrauss A, Oberdorfer F, Strauss LG. PET studies of perfusion and glucose metabolism in patients with untreated head and neck tumours. *Onkologie* 1997; 20(3): 226-230. **VATAP 1998**
- Lapela, M., Eigtved, A., Jyrkkio, S., Grenman, R., Kurki, T., Lindholm, P., Nuutinen, J., Sutinen, E., Solin, O., Bjornskov, I., Bretlau, P., Friberg, L., Holm, S., Jensen, M., Sand, H. H. & Minn, H. 2000, 'Experience in qualitative and quantitative FDG PET in followup of patients with suspected recurrence from head and neck cancer', *European Journal of Cancer*, vol. 36, no. 7, pp. 858–867. **MSAC**
- Lapela, M., Grenman, R., Kurki, T., Joensuu, H., Leskinen, S., Lindholm, P., Haaparanta, M., Ruotsalainen, U. & Minn, H. 1995a, 'Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose', *Radiology*, vol. 197, no. 1, pp. 205–211. **VATAP 1996, MSAC, HTAC**
- Lassen, U., Daugaard, G., Eigtved, A., Damgaard, K. & Friberg, L. 1999, '18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT)', *European Journal of Cancer*, vol. 35, no. 7, pp. 1076–1082. **MSAC**
- Laubenbacher, C., Saumweber, D., Wagner-Manslau, C., Kau, R. J., Herz, M., Avril, N., Ziegler, S., Kruschke, C., Arnold, W. & Schwaiger, M. 1995, 'Comparison of fluorine-18- fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 36, no. 10, pp. 1747–1757. **MSAC, VATAP 1996**
- Leskinen-Kallio S, Lindholm p, Lapela m, et al. Imaging of head and neck tumors with positron emission tomography and [11C]methionine *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994. 30: 1195-1199 **HTAC**
- Lindholm P, Leskinen-Kallio S, Grénman R, et al. Evaluation of response to radiotherapy in head and neck cancer by positron emission tomography and [11C]methionine *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 1995. 32: 787-794 **HTAC**
- Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor

- recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope* 2000 Sep;110(9):1493-7  
2000;110:1493-7. **IECS 2001, IECS 2004, ATEMIS, MSAC**
- Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2000;18(3):651-8. **ATEMIS, IECS 2001, IECS 2003, IECS 2004, MSAC, AHRQ 2000**
- Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, Kim H, Wittry M, Dunphy CH, et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck* 1997; 19(8): 666-674. **VATAP 1998 NHSRD-HTA**
- Mancuso AA, Drane WE, Mukherji SK. The promise of FDG in diagnosis and surveillance of head and neck cancer. *Cancer* 1994;74:1193-5. **VATAP 1996**
- Manolidis, S., Donald, P. J., Volk, P. & Pounds, T. R. 1998, 'The use of positron emission tomography scanning in occult and recurrent head and neck cancer', *Acta Oto- Laryngologica – Supplement*, vol. 534, pp. 1–11. **MSAC, AHRQ 2000**
- McGuirt WF, Williams DW, Keyes JW, Greven KM, Watson NE, Geisinger KR, Cappellari, JO. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope* 1995;105:373-7. **VATAP 1996, HTAC**
- McGuirt, W. F., Greven, K. M., Keyes, J. W. J., Williams, D. W., Watson, N. E. J., Geisinger, K. R. & Cappellari, J. O. 1995, 'Positron emission tomography in the evaluation of laryngeal carcinoma', *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, vol. 104, no. 4 Pt 1, pp. 274–278. **MSAC**
- Mendenhall, W. M., Mancuso, A. A., Parsons, J. T., Stringer, S. P. & Cassisi, N. J. 1998, 'Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site', *Head & Neck*, vol. 20, no. 8, pp. 739–744. **MSAC**
- Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. *Cancer* 1988;61:1776-81. **VATAP 1996**
- Minn H, Lapela M, Klemi PJ, Grenman R, Leskinen S, Lindholm P, et al. Prediction of survival with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET in head and neck cancer. *Journal Of Nuclear Medicine* 1997; 38(12): 1907-1911. **VATAP 1998, NHSRD-HTA**
- Mitsuhashi, N., Hayakawa, K., Hasegawa, M., Furuta, M., Katano, S., Sakurai, H., Akimoto, T., Takahashi, T., Nasu, S. & Niibe, H. 1998, 'Clinical FDG-PET in diagnosis and evaluation of radiation response of patients with nasopharyngeal tumor', *Anticancer Research*, vol. 18, no. 4B, pp. 2827–2832. **MSAC**
- Myers LL, Wax MK, Nabi H, Simpson GT, Lamonica D. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. *Laryngoscope* 1998; 108(2): 232-236. **VATAP 1998, MSAC, NHSRD-HTA**
- Myers, L. L. & Wax, M. K. 1998, 'Positron emission tomography in the evaluation of the negative neck in patients with oral cavity cancer', *Journal of Otolaryngology*, vol. 27, no. 6, pp. 342–347. **MSAC**
- Nowak, B., Di Martino, E., Janicke, S., Cremerius, U., Adam, G., Zimny, M., Reinartz, P. & Bull, U. 1999, 'Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI', *Nuklearmedizin*, vol. 38, no. 8, pp. 312–318. **MSAC, AHRQ 2000**

- Pai M, Park CH, Suh JH, Kod JH: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging using dual head coincidence positron emission tomography without attenuation correction in patients with head and neck cancer. *Clinical Nuclear Medicine*, 24(7): 495-500, 1999 **CEDIT 2001**
- Paulus, P., Sambon, A., Vivegnis, D., Hustinx, R., Moreau, P., Collignon, J., Deneufbourg, J. M. & Rigo, P. 1998, '18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients', *Laryngoscope*, vol. 108, no. 10, pp. 1578–1583. **MSAC, AHRQ 2000**
- Perie S, Talbot JN, Monceaux G, et al. Use of a coincidence gamma camera to detect primary tumor with 18fluoro- 2-deoxy-glucose in cervical lymph node metastases from an unknown origin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(8 Pt 1):755-60. **ATEMIS**
- Porceddu, S., Hicks, R., Rischin, D. & Peters, L. Impact of PET on Head and Neck Cancer. Royal Australasian College of Radiology 49th Annual Scientific meeting. 1998. Ref Type: Abstract **MSAC**
- Price P, Jones T, for EC PET Oncology Concerted Action and EORTC PET Study Group. Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? *European Journal of Cancer* 1995;12:1924-7. MTA94-001-02 MDRC Technology Assessment Program - PET Report - Page A3 - 16 **VATAP 1996**
- Rege SD, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y, et al. Change induced by radiation therapy in FDG uptake in normal and malignant structures of the head and neck: quantitation with PET. *Radiology* 1993;189:807-12. **VATAP 1996**
- Rege, S., Maass, A., Chaiken, L., Hoh, C. K., Choi, Y., Lufkin, R., Anzai, Y., Juillard, G., Maddahi, J. & Phelps, M. E. 1994, 'Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers', *Cancer*, vol. 73, no. 12, pp. 3047–3058. **MSAC, VATAP 1996, HTAC, AHRQ 2000**
- Reisser C, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Seifert E, Strauss LG. Chemotherapeutic management of head and neck malignancies with positron emission tomography. *Archives of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 1995;121:272-6. **VATAP 1996**
- Reisser C, Haberkorn U, Strauss LG. The relevance of positron emission tomography for the diagnosis and treatment of head and neck tumors *J Otolaryngol*. 1993. 22: 231-238 **HTAC**
- Safa, A. A., Tran, L. M., Rege, S., Brown, C. V., Mandelkern, M. A., Wang, M. B., Sadeghi, A. & Juillard, G. 1999, 'The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers', *Cancer Journal From Scientific American*, vol. 5, no. 4, pp. 214–218. **MSAC**
- Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, Okamura T, Ochi H. Positron emission tomographic imaging of head and neck lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1997; 1 pS123-6: December 1998 **VATAP 1998, NHSRD-HTA**
- Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Seminars in Oncology* 1994; 21:281-8. **VATAP 1996**
- Surg (Torino) 1999 Jun;40(3):363-72. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999; 35(7):1076-82. **ATEMIS**

- Tiepolo C, Beuthien-Baumann B, Hliscs R, Bredow J, Kühne A, Kropp J, et al. F-18-FDG for the staging of patients with differentiated thyroid cancer: Comparison of a dual-head coincidence gamma camera with dedicated PET. *Ann Nucl Med* 2000;14(5):339-45. **ATEMIS**
- Valk, P. E., Pounds, T. R., Tesar, R. D., Hopkins, D. M. & Haseman, M. K. 1996, 'Costeffectiveness of PET imaging in clinical oncology [23 refs]', *Nuclear Medicine & Biology*, vol. 23, no. 6, pp. 737-743. **MSAC, AHRQ 2000**
- van den Brekel MWM, Castelijns JA, Stel HV, Luth WJ, Valk J, van der Waal I, Snow GB. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine needle aspiration cytology. *Radiology* 1991;180:457-61. **VATAP 1996**
- Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Medical progress: head and neck cancer. *New England Journal of Medicine* 1993;328:184-94, **VATAP 1996**
- Ware, R., Lau, E., Binns, D., Peters, L., Porceddu, S., Hogg, A. & Hicks, R. J. 'Use of fluorine 18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in patients with a residual abnormality following primary treatment for head and neck carcinoma: accuracy, management impact, and prognostic stratification' (Abstract 119). **MSAC**
- Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage NO neck. *Archives of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 1994;120:699- 702. **VATAP 1996**
- Wong WL, Chevretton E, McGurk M., Croft, D. PET-FDG imaging in the clinical evaluation of head and neck cancer. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1995;88:469p-73p. **VATAP 1996, NHSRD-HTA**
- Wong W-L, Hussain K, Chevretton E, *et al.*, Validation and clinical application of computer combined computed tomography and positron emission tomography with 2- [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose head and neck images. *Am J Surg* 1996;172:628-632. **AHRQ 2000**
- Wong, W. L., Chevretton, E. B., McGurk, M., Hussain, K., Davis, J., Beaney, R., Baddeley, H., Tierney, P. & Maisey, M. 1997, 'A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma', *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, vol. 22, no. 3, pp. 209-214. **MSAC, VATAP 1998, NHSRD-HTA, AHRQ 2000**

**LINFOMA**

- Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9(10):1117-1122. **AETSA, IECS 2001, IECS 2004, MSAC,**
- Bangerter M, Moog F, Griesshammer M, Elsner K, Kotzerke J, Heimpel H, Bergmann L, Reske SN and Frickhofen N. 1999. Role of whole body FDG-PET imaging in predicting relapse of malignant lymphoma in patients with residual masses after treatment. *Radiography*, 5(3), 155-163. **HTBS, MSAC**
- Bangerter M, Kotzerke J, Griesshamner M, Elsner K, Reske SN, Bergmann. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol* 1999; 38:799-804. , **IECS 2001**
- Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2- deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer* 2001 Mar 1;91(5):889-99. **ATEMIS**
- Buchmann, I., Moog, F., Schirrmeister, H. & Reske, S. N. 2000, 'Positron emission tomography for detection and staging of malignant lymphoma', *Recent Results in Cancer Research*, vol. 156, pp. 78–89. **MSAC**
- Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van d *et al.* Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998;91:3340-6. **IECS 2003, IECS 2004**
- Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der WJ et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998; 91(9):3340-3346. **AETSA, MSAC, , IECS 2001**
- Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R and Bull U. 2001. Prognostic significance of positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in patients treated for malignant lymphoma. *Nuclear-Medizin*, 40(1), 23-30. **HTBS**
- Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, Zimny M, Reinartz P, Nowak B *et al.* Pretransplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*.30(2): 103-11, 2002. **IECS 2003**
- Cremerius, U., Fabry, U., Neuerburg, J., Zimny, M., Osieka, R. & Buell, U. 1998, 'Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma', *Nuclear Medicine Communications*, vol. 19, no. 11, pp. 1055–1063. **MSAC**
- de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M and Hossfeld DK. 2001. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 12(1), 29-37. **HTBS**
- de Wit, M., Bumann, D., Beyer, W., Herbst, K., Clausen, M. & Hossfeld, D. K. 1997, 'Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma', *Annals of Oncology*, vol. 8 Suppl 1, pp. 57–60. **MSAC**
- Devizzi L, Maffioli L, Bonfante V, Viviani S, Balzarini L, Gasparini M, Valagussa P, Bombardieri E, Santoro A and Bonadonna G. 1997. Comparison of Gallium

- scan, computed tomography, and magnetic resonance in patients with mediastinal Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, **8**(1), Suppl-6. **HTBS**
- Dimitrakopoulou-Strauss, A., Strauss, L. S., Goldschmidt, H., Lorenz, W. J., Maier-Borst, W. & van Kaick, G. 1995, 'Evaluation of tumour metabolism and multidrug resistance in patients with treated malignant lymphomas', *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 22, no. 5, pp. 434–442. **MSAC**
- Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, Bares R, Claussen CD, Kanz L and Bokemeyer C. 2001. Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep*, **8**(6), 1393-1399. **HTBS**
- Ferlin, G., Rubello, D., Chierichetti, F., Zanco, P., Bergamin, R., Trento, P., Fini, A. & Cargnel, S. 1997, 'The role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) whole body scan (WBS) in the staging and follow-up of cancer patients: Our first experience', *Tumori*, vol. 83, no. 3, pp. 679–684. **MSAC**
- Goldberg, M. A., Lee, M. J., Fischman, A. J., Mueller, P. R., Alpert, N. M. & Thrall, J. H. 1993, 'Fluorodeoxyglucose PET of abdominal and pelvic neoplasms: potential role in oncologic imaging', *Radiographics*, vol. 13, no. 5, pp. 1047–1062. **MSAC**
- Ha CS, Choe JG, Kong JS, Allen PK, Oh YK, Cox JD and Edmund E. 2000. Agreement rates among single photon emission computed tomography using Gallium-67, computed axial tomography and lymphangiography for Hodgkin disease and correlation of image findings with clinical outcome. *Cancer*, **89**(6), 1371-1379. **HTBS**
- Hoffmann, M., Kletter, K., Diemling, M., Becherer, A., Pfeffel, F., Petkov, V., Chott, A. & Raderer, M. 1999, 'Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy- D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosaassociated lymphoid tissue (MALT)-type', *Annals of Oncology*, vol. 10, no. 10, pp. 1185– 1189. **MSAC**
- Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997; **38**(3):343-348. **AETSA, MSAC**
- Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001 Jan 15; **91**(2):302-10. **ATEMIS**
- Hwang K, Park CH, Kim HC, Kim H, Yoon S, Pai M, Kim S: Imaging of malignant lymphomas with F-18 FDG coincidence detection positron emission tomography. *Clinical Nuclear Medicine*, **25** (10): 789-795, 2000 **CEDIT 2001**
- Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P *et al.* Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Annals of Oncology* 2001; **12**:825-30. **IECS 2003, IECS 2004**
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P and Fillet G. 1999a. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non- Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*, **94**(2), 429-433. **HTBS, ATEMIS, MSAC**
- Jerusalem G, Warland V, Najjar F, Paulus P, Fassotte MF, Fillet G and Rigo P. 1999b. Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun*, **20**(1), 13-20. **HTBS, MSAC**

- Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, M. F., Najjar, F., Paulus, P., Rigo, P. & Fillet, G. 2000, 'Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma', *Haematologica*, vol. 85, no. 6, pp. 613–618. **MSAC, ATEMIS**
- Lang O, Bihl H, Hultenschmidt B and Sautter-Bihl ML. 2001. Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease. *Strahlentherapie und Onkologie*, 177(3), 138-144. **HTBS**
- Lapela, M., Leskinen, S., Minn, H. R., Lindholm, P., Klemi, P. J., Soderstrom, K. O., Bergman, J., Haaparanta, M., Ruotsalainen, U. & Solin, O. 1995b, 'Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose', *Blood*, vol. 86, no. 9, pp. 3522–3527. **MSAC**
- Maisey, N. R., Hill, M. E., Webb, A., Cunningham, D., Flux, G. D., Padhani, A., Ott, R. J., Norman, A. & Bishop, L. 2000, 'Are 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses?', *European Journal of Cancer*, vol. 36, no. 2, pp. 200–206. **MSAC**
- Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF and O'Doherty MJ. 2000a. 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol*, 11(Suppl 1), 147-150. **HTBS, MSAC, , IECS 2001**
- Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203(3):795-800. **AETSA**
- Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998; 206(2):475-481. **AETSA, MSAC**
- Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl.Med* 1999;40:1407-13. **IECS 2001, IECS 2003, IECS 2004, MSAC**
- Moog, F., Bangerter, M., Kotzerke, J., Guhlmann, A., Frickhofen, N. & Reske, S. N. 1998b, '18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 16, no. 2, pp. 603– 609. **MSAC**
- Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG and Ehninger G. 2001. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*, 115(4), 793-800. **HTBS, IECS 2003**
- Newman, J. S., Francis, I. R., Kaminski, M. S. & Wahl, R. L. 1994, 'Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT', *Radiology*, vol. 190, no. 1, pp. 111–116. **MSAC**
- Okada, J., Oonishi, H., Yoshikawa, K., Itami, J., Uno, K., Imaseki, K. & Arimizu, N. 1994, 'FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma', *Annals of Nuclear Medicine*, vol. 8, no. 3, pp. 187–191. **MSAC**
- Okada, J., Yoshikawa, K., Imaseki, K., Minoshima, S., Uno, K., Itami, J., Kuyama, J., Maruno, H. & Arimizu, N. 1991, 'The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 32, no. 4, pp. 686–689. **MSAC**

- Okada, J., Yoshikawa, K., Itami, M., Imaseki, K., Uno, K., Itami, J., Kuyama, J., Mikata, A. & Arimizu, N. 1992, 'Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: a comparison with proliferative activity', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 33, no. 3, pp. 325–329. **MSAC**
- Rodriguez, M., Ahlstrom, H., Sundin, A., Rehn, S., Sundstrom, C., Hagberg, H. & Glimelius, B. 1997, '[18F] FDG PET in gastric non-Hodgkin's lymphoma', *Acta Oncologica*, vol. 36, no. 6, pp. 577–584. **MSAC**
- Rodriguez, M., Rehn, S., Ahlstrom, H., Sundstrom, C. & Glimelius, B. 1995, 'Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 36, no. 10, pp. 1790–1796. **MSAC**
- Romer, W., Hanauske, A. R., Ziegler, S., Thodtmann, R., Weber, W., Fuchs, C., Enne, W., Herz, M., Nerl, C., Garbrecht, M. & Schwaiger, M. 1998, 'Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose', *Blood*, vol. 91, no. 12, pp. 4464–4471. **MSAC**
- Setoain FJ, Pons F, Herranz R, Vidal-Sicart S, Lomena F, Ayuso C, Montserrat E and Setoain J. 1997. 67Ga scintigraphy for the evaluation of recurrences and residual masses in patients with lymphoma. *Nucl Med Commun*, 18(5), 405-411. **HTBS**
- Shah, N., Hoskin, P., McMillan, A., Gibson, P., Lowe, J. & Wong, W. L. 2000, 'The impact of FDG positron emission tomography imaging on the management of lymphomas', *British Journal of Radiology*, vol. 73, no. 869, pp. 482–487. **MSAC**
- Spaepen K and Mortelmans L. 2001. Evaluation of treatment response in patients with lymphoma using [18F]FDG-PET: differences between non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Q J Nucl Med*, 45(3), 269-273. **HTBS**
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods?. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):414-9. **ATEMIS**
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, De Groot T *et al*. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 13(9):1356.-63,2002. **IECS 2004**
- Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Van Steenwaghen, S., Thomas, J., Vandenberghe, R., Vanuytsel, L., Bormans, G., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L. & Verhoef, G. 2001, 'Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods?', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 19, no. 2, pp. 414–419. **MSAC**
- Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, Von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(7):721-728. **AETSA, MSAC**
- Torizuka, T., Zasadny, K. R., Kison, P. V., Rommelfanger, S. G., Kaminski, M. S. & Wahl, R. L. 2000, 'Metabolic response of non-Hodgkin's lymphoma to 131I-anti-B1 radioimmunotherapy: evaluation with FDG PET', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 41, no. 6, pp. 999–1005. **MSAC**

- Valk, P. E., Pounds, T. R., Tesar, R. D., Hopkins, D. M. & Haseman, M. K. 1996, 'Costeffectiveness of PET imaging in clinical oncology [23 refs]', *Nuclear Medicine & Biology*, vol. 23, no. 6, pp. 737–743.**MSAC**
- Weidmann, E., Baican, B., Hertel, A., Baum, R. P., Chow, K. U., Knupp, B., Adams, S., Hor, G., Hoelzer, D. & Mitrou, P. S. 1999, 'Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease', *Leukemia & Lymphoma*, vol. 34, no. 5–6, pp. 545–551.**MSAC**
- Wirth, A., Seymour, J. F., Hicks, R. J., Ware, R., Fisher, R., Prince, M., MacManus, M. P., Ryan, G., Januszewicz, H. & Wolf, M. 2001, 'A comparison of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy and conventional staging for Hodgkin's disease and non-hodgkins lymphoma', (submitted) *American Journal of Medicine*. **MSAC**
- Young, C. S., Young, B. L. & Smith, S. M. 1998, 'Staging Hodgkin's Disease with 18-FDG PET: comparison with CT and surgery', *Clinical Positron Imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 161–164.**MSAC**
- Zinzani, P. L., Magagnoli, M., Chierichetti, F., Zompatori, M., Garraffa, G., Bendandi, M., Gherlinzoni, F., Cellini, C., Stefoni, V., Ferlin, G. & Tura, S. 1999, 'The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients', *Annals of Oncology*, vol. 10, no. 10, pp. 1181–1184.**MSAC**

**MELANOMA**

- Acland KM, O'Doherty MJ, Russell-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(4):606-11. **ATEMIS**
- Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography. A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1995; 131(12):1394-1398. **AETSA, MSAC, HSTAT**
- Boni R. Whole-body positron emission tomography: an accurate staging modality for metastases melanoma. *Arch Dermatol* 1996;132(7):833-834. **AETSA 2000, HSTAT**
- Böni R, Böni RAH, Steinert H, et al. Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose *Br J Dermatol*. 1995. 132: 556-562. **HSTAT**
- Böni R, Steinert H, Böni RH, et al. Radio iodine-labeled alpha-methyl-tyrosine in malignant melanoma: cell culture studies and results in patients *Brit J Dermatol*. 1997 **HSTAT**
- Böni R, Steinert H, Böni RAH, et al. Lack of expression of dopamine D2 receptors in malignant melanoma: Evidence for interaction of iodobenzofuran with melanin *Dermatol*. 1996. 193: 198-202. **HSTAT**
- Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S *et ai*. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nuc/ Med* 2000;41(9):1491-4. **IECS 2001, IECS 2003, IECS 2004, ATEMIS**
- Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1996; 6(4):325-329. **AETSA, MSAC**
- Dietlein M, Krug B, Groth W, Smolarz K, Scheidhauer K, Psaras T, et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun* 1999;20(3):255- 61. **ATEMIS, MSAC**
- Eigtved A, Andersson AP, Dah1strom K, Rabol A, Jensen M, Holm S *et ai*. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl.Med* 2000;27:70-5. **IECS 2001, IECS 2003, IECS 2004, ATEMIS**
- Holder WDJ, White RLJ, Zuger JH, Easton EJJ and Greene FL (1998). Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Annals of Surgery* 227:764–769. **MSAC, AHRQ 2000, AETSA**
- Hsueh EC, Gupta RK, Glass EC, Yee R, Qi K, Morton DL. Positron emission tomography plus serum TA90 immune complex assay for detection of occult metastatic melanoma. *J Am Coll Surg* 1998; 187(2):191-197. **AETSA**
- Irndahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A *et al*. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks.Arch Surg* 2000;385: 129-34. **IECS 2003**
- Jadvar H, Johnson DL, Segall GM. The effect of fluorine- 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of cutaneous malignant melanoma. *Clin Nucl Med* 2000;25(1):48-51. **ATEMIS**
- Krug B, Dietlein M, Groth W, Stützer H, Psaras T, Gossmann A, et al. Fluor-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in malignant

- melanoma - Diagnostic comparison with conventional imaging methods. *Acta Radiologica* 2000;41(5):446-52. **ATEMIS**
- Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2- [18F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(5):1770-1776. **AETSA, MSAC**
- Paquet P, Henry F, Belhocine T, Hustinx R, Najjar F, Pierard-Franchimont C, et al. An appraisal of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for melanoma staging. *Dermatology* 2000;200(2):167-9. **ATEMIS**
- Reinhardt MJ, Kensy J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grunwald F *et ai*. Valu oftumour marker S-IOOBin me1anoma patients: a comparison to 18F-FDG PET and clinical data. *Nuc/ear-Medizin*. 2002;41: 143-7. **IECS 2003 , IECS 2004**
- Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998; 82(9):1664-1671. **AETSA, AHRQ 2000, MSAC, IECS 2001, IECS 2004**
- Steinert HC, Huch-Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B et al. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 195(3):705-709. **AETSA, MSAC**
- Steinert HC, Voellmy DR, Trachsel C, et al (1998). Planar coincidence scintigraphy and PET in staging malignant melanoma. *Journal of Nuclear Medicine* 39:1892–1897. **MSAC**
- Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000;89(5):1019-25. **ATEMIS**
- Valk PE et al. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996;23:737-743. **AHRQ 2000**
- Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM and Haseman MK (1996). Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nuclear Medicine and Biology* 23:737–743. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et al (1999). Prospective study of fluorodeoxyglucose- positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *Journal of Clinical Oncology* 17:1508–1515. **MSAC**
- Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ 3rd, Saxman S, Hutchins G, et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Surg Oncol* 1999;17:1508-15. **ATEMIS, AHRQ 2000**

**ESÓFAGO**

- AJCC. (1992). Stomach. In: *American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 63-67. **BLUE CROSS**
- AJCC. (1997). Esophagus. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 65-69. **BLUE CROSS**
- Block, M. I., Patterson, G. A., Sundaresan, R. S., Bailey, M. S., Flanagan, F. L., Dehdashti, F., Siegel, B. A., & Cooper, J. D. 1997, "Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography", *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 64, no. 3, pp. 770-776. **MSAC, BLUE CROSS, AHRQ 2000, HTAC**
- Choi JY, Lee KH, Shim YM et al. (2000). Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med*, 41(5):808-15. **BLUE CROSS, AHRQ 2000, MSAC**
- Couper GW, McAteer D, Wallis F et al. (1998). Detection of response to chemotherapy using positron emission tomography in patients with oesophageal and gastric cancer. *Br J Surg*, 85(10):1403-6. **BLUE CROSS**
- Flamen, P., Lerut, A., Van Cutsem, E., De Wever, W., Peeters, M., Stroobants, S., Dupont, P., Bormans, G., Hiele, M., De Leyn, P., Van Raemdonck, D., Coosemans, W., Ectors, N., Haustermans, K., & Mortelmans, L. 2000, "Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 18, no. 18, pp. 3202-3210. **MSAC, BLUE CROSS, AHRQ 2000**
- Flanagan, F. L., Dehdashti, F., Seigel, B. A., Trask, D. D., Sundaresan, S. R., Patterson, G. A., & Cooper, J. D. 1997, "Staging of esophageal cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography", *American Journal of Roentgenology*, vol. 168, pp. 417-424. **MSAC, AHRQ 2000, BLUE CROSS**
- Fukunaga, T., Okazumi, S., Koide, Y., Isono, K., & Imazeki, K. 1998, "Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET", *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 39, no. 6, pp. 1002-1006. **MSAC, BLUE CROSS**
- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T et al. (2001). Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*, 51(1):15-36. **BLUE CROSS**
- Heitmiller RF, Forastiere AA, Kleinberg L. (2000). Esophagus. In: *Clinical Oncology*, 2nd ed. Abeloff MD et al. eds., New York: Churchill Livingstone, 1517-44. **BLUE CROSS**
- Kim K, Park SJ, Kim BT et al. (2001). Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography. *Ann Thorac Surg*, 71(1):290-4. **BLUE CROSS**
- Kobori, O., Kirihaara, Y., Kosaka, N., & Hara, T. 1999, "Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C-choline and (18)F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging", *Cancer*, vol. 86, no. 9, pp. 1638-1648. **MSAC, BLUE CROSS**
- Kole, A. C., Plukker, J. T., Nieweg, O. E., & Vaalburg, W. 1998, "Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy", *British Journal of Cancer*, vol. 78, no. 4, pp. 521-527. **MSAC, AHRQ 2000, BLUE CROSS**
- Lerut T, Flamen P, Ectors N et al. (2000). Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and

- gastroesophageal junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg*, 232(6):743-52. **BLUE CROSS**
- Luketich JD, Schauer P, Urso K et al. (1997). Minimally invasive surgical biopsy confirms PET findings in esophageal cancer. *Surg Endosc*, 11(12):1213-5. **BLUE CROSS**
- Luketich, J. D., Friedman, D. M., Weigel, T. L., Meehan, M. A., Keenan, R. J., Townsend, D. W., & Meltzer, C. C. 1999, "Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans", *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 68, no. 4, pp. 1133-1136. **MSAC, AHRQ 2000, BLUE CROSS**
- Luketich, J. D., Schauer, P. R., Meltzer, C. C., Landreneau, R. J., Urso, G. K., Townsend, D. W., Ferson, P. F., Keenan, R. J., & Belani, C. P. 1997, "Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer", *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 64, no. 3, pp. 765-769. **MSAC, HTAC**
- McAteer, D., Wallis, F., Couper, G., Norton, M., Welch, A., Bruce, D., Park, K., Nicolson, M., Gilbert, F. J., & Sharp, P. 1999, "Evaluation of 18F-FDG positron emission tomography in gastric and oesophageal carcinoma", *British Journal of Radiology*, vol. 72, no. JUN., pp. 525-529. **MSAC, BLUE CROSS**
- Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D et al. (2000). Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med*, 25(11):882-7. **BLUE CROSS**
- Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. (1993). Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: Data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med*, 12:1293-1316. **BLUE CROSS**
- Nishikubo C, Haskell CM. (2001). Natural history and staging of esophageal cancer. In: CM Haskell ed., *Cancer Treatment*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 663-6. **BLUE CROSS**
- PDQ. (2001). Esophageal cancer: Treatment – professionals. Available online at <http://cancernet.nci.nih.gov>. Last accessed: 12 July 2001. **BLUE CROSS**
- Ramming KP. (2001). Surgery for esophageal cancer. In: CM Haskell ed., *Cancer Treatment*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 667-71. **BLUE CROSS**
- Rankin, S. C., Taylor, H., Cook, G. J., & Mason, R. 1998, "Computed tomography and positron emission tomography in the pre-operative staging of oesophageal carcinoma", *Clinical Radiology*, vol. 53, no. 9, pp. 659-665 **MSAC, BLUE CROSS**
- Schrump DS, Altorki NK, Forastiere AA et al. (2001). Cancer of the esophagus. In: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. DeVita VT et al. eds., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1051-91. **BLUE CROSS**
- Wahl RL. (1995). Positron emission tomography: applications in oncology. In: *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Murray IPC and Ell PJ, eds. New York: Churchill Livingstone, 801-20. **BLUE CROSS**
- Yeung, H. W. D., Macapinlac, H. A., Mazumdar, M., Bains, M., Finn, R. D., & Larson, S. M. 1999, "FDG-PET in esophageal cancer: incremental value over computer tomography", *Clinical Positron Imaging*, vol. 2, no. 8, pp. 255-280. **MSAC, BLUE CROSS**

**CÉREBRO**

- Bader JB, Samnick S, Moringlane JR, et al. Evaluation of I-3-[123I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: a comparative study with stereotactic biopsy. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1999;26(2):144-51. **AHRQ 2004, MSAC**
- Barker FG 2nd, Chang SM, Valk PE, et al. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer*. 1997;79(1):115-26. **AHRQ 2004, MSAC**
- Davis WK, Boyko OB, Hoffman JM, et al. [18F]2-fluoro-2-deoxyglucose—positron emission tomography correlation of gadolinium-enhanced MR imaging of central nervous system neoplasia *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993. 14: 515-523 **HTAC**
- Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, et al. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology*. 1995;195(1):47-52. **AHRQ 2004, MSAC**
- Deshmukh A, Scott JA, Palmer EL, et al. Impact of fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the clinical management of patients with glioma. *Clinical Nuclear Medicine*. 1996;21(9):720-5. **AHRQ 2004, MSAC**
- Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, et al (1982). Glucose utilisation of cerebral gliomas measured by 18F flurodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 32:1323–1329. **MSAC**
- Di Chiro G, Oldfield EH, Wright DC, et al (1988). Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumours PET and neuropathologic studies. *American Journal of Roentgenology* 150:189–197. **MSAC**
- Fulham MJ, Brunetti A, Aloj L, et al. Decreased cerebral metabolism in patients with brain tumors: an effect of corticosteroids *J Neurosurg*. 1995. 83: 657-664. **HTAC**
- Glantz MJ, Hoffman JM, Coleman RE, et al (1991). Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Annals of Neurology* 29:347–355. **MSAC**
- Goldman S, Levivier M, Pirote B, et al (1996). Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy. *Cancer* 78:1098–1106. **MSAC**
- Griffeth LS, Rich K, Dehdashti F, et al. Brain metastasis from noncentral nervous system tumors: evaluation with PET *Radiology*. 1993. 186: 37-44 **HTAC**
- Hoffman Jm, Hanson MW, Friedman HS, et al. FDG-PET in pediatric posterior fossa brain tumors *J Comput Assist Tomogr*. 1992. 16: 62-68. **HTAC**
- Holthoff VA, Herholz K, Berthold F, et al. In vivo metabolism of childhood posterior fossa tumors and primitive Neuro ectodermal tumors before and after treatment *Cancer*. 1993. 72: 1394-1403 **HTAC**
- Ishikawa M, Kikuchi H, Miyatake S, Oda Y, Yonekura Y and Nishizawa S (1993). Glucose consumption in recurrent gliomas. *Neurosurgery* 33:28–33. **MSAC**
- Janus TJ, Kim EE, Tilbury R, et al. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary malignant brain tumors. *Annals of Neurology*. 1993;33(5):540-8. **AHRQ 2004, HTAC**
- Kahn D, Follett KA, Bushnell DL, Nathan MA, Piper JG, Madsen M, Kirchner PT. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201TI SPECT vs 18F-

- fluorodeoxyglucose PET. *AJR Am J Roentgenol* 1994 Dec;163(6):1459-65.**ECRI 2002, AHRQ 2004**
- Kameyama M, Ishiwata K, Tsurumi Y, et al. Clinical application of 18F-FUDR in glioma patients - PET study of nucleic acid metabolism *J Neuro-Oncol*. 1995. 23: 53-61 **HTAC**.
- Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *Journal of Nuclear Medicine*. 1998;39(5):778-85.**AHRQ 2004**
- Kim EE, Chung SK, Haynie TP, Kim CG, Cho BJ, Podoloff DA, Tilbury RS, Yang DJ, Yung WK, Moser RP Jr, Ajani JA. Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment changes with F-18 FDG PET. *Radiographics* 1992 Mar;12(2):269-79.**ECRI 2002**
- Levivier M, Goldman S, Pirotte B, et al. Diagnostic yield of stereo tactic brain biopsy guided by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose *J Neurosurg*. 1995. 82: 445-452. **HTAC**
- Meyer PT, Schreckenberger M, Spetzger U, et al. Comparison of visual and ROI-based brain tumour grading using 18F-FDG PET: ROC analyses. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2001;28(2):165-74.**AHRQ 2004**
- Mineura K, Sasajima T, Kowada M, et al. Perfusion and metabolism in predicting the survival of patients with cerebral gliomas *Cancer*. 1994. 73: 2386-2394. **HTAC**
- Mogard J, Kihlstrom L, Ericson K, Karlsson B, Guo WY, Stone-Elander S. Recurrent tumor vs radiation effects after gamma knife radiosurgery of intracerebral metastases: diagnosis with PET-FDG. *J Comput Assist Tomogr* 1994 Mar-Apr;18(2):177- 81.**ECRI 2002**
- Ogawa T, Kanno I, Shishido F, et al (1991). Clinical value of PET with 18F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-11C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. *Acta Radiologica* 32:197-202. **MSAC**
- Ogawa T, Shishido F, Kanno I, et al. Cerebral glioma: evaluation with methionine PET *Radiology*. 1993. 186: 45-53 **HTAC**
- Ogawa T, Uemura K, Kanno I, Shishido F, Inugami A, Yamaguchi T, Murakami M, Hirata K, Kato T, Mineura K, Kowda M. Delayed radiation necrosis of brain evaluated positron emission tomography. *Tohoku J Exp Med* 1988 Jul;155(3):247-60.**ECRI 2002**
- Olivero WC, Dulebohn SC, Lister JR. The use of PET in evaluating patients with primary brain tumours: is it useful?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1995;58(2):250-2.**AHRQ 2004, MSAC**
- Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, DeLaPaz RL, Kornblith PL, Smith BH, Rizzoli HV, Kessler RM, Manning RG, Channing M, Wolf AP, O'Connor CM. Work in progress: [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology* 1982 Sep;144(4):885-9.**ECRI 2002**
- Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography *Ann Intern Med*. 1995. 123: 594-598 **HTAC**
- Pruim J, Willemsen ATM, Molenaar WM, et al. Brain tumors: L-[1-C-11]tyrosine PET for visualization and quantification of protein synthesis rate *Radiology*. 1995. 197: 221-226**HTAC**

- Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 Mar 1;19(3):407-13.**ECRI 2002**
- Roelcke U, Radu E, Ametamey S, et al. Association of rubidium and C-methionine uptake in brain tumors by positron emission tomography *J Neuro-Oncol*. 1996. 27: 163-172 **HTAC**
- Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, et al. A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1998;25(9):1261-9.**AHRQ 2004**
- Stokkel M, Stevens H, Taphoorn M, Van Rijk P. Differentiation between recurrent brain tumour and post-radiation necrosis: the value of TI SPET versus F-FDG PET using a dual-headed coincidence camera - a pilot study. *Nucl Med Commun* 1999;20(5):411-7.**ECRI 2002, AHRQ 2004, MSAC**
- Thompson TP, Lunsford LD, Kondziolka D. Distinguishing recurrent tumor and radiation necrosis with positron emission tomography versus stereotactic biopsy. *Stereotactic Funct Neurosurg* 1999;73(1-4):9-14.**ECRI 2002**
- Valk PE, Budinger TF, Levin VA, Silver P, Gutin PH, Doyle WK. PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy. Demonstration of metabolic activity and correlation with clinical outcome. *J Neurosurg* 1988 Dec;69(6):830-8.**ECRI 2002, MSAC**
- Weber W, Bartenstein P, Gross MW, et al (1997). Fluorine-18-FDG PET and iodine-123-IMT SPECT in the evaluation of brain tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 38:802-808.**MSAC**
- Woesler B, Kuwert T, Morgenroth C, et al (1997). Non-invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPET with 123I-alpha-methyl tyrosine and PET with 18F-deoxyglucose. *European Journal of Nuclear Medicine* 24:428-434.**MSAC**

**OVÁRIO**

- Casey, M. J., Gupta, N. C., & Muths, C. K. 1994, "Experience with positron emission tomography (PET) scans in patients with ovarian cancer", *Gynecologic Oncology*, vol. 53, no. 3, pp. 331-338. **MSAC**
- Chang WC, Hung YC, Kao CH, et al. Usefulness of whole body positron emission tomography (PET) with 18F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) to detect recurrent ovarian cancer based on asymptotically elevated serum levels of tumor marker. *Neoplasma*. 2002;49(5):329-33. **HTAC**
- Cho SM, Ha HK, Byun JY, et al. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 2002;179(2):391-5. **HTAC**
- Grab, D., Flock, F., Stohr, I., Nussle, K., Rieber, A., Fenchel, S., Brambs, H. J., Reske, S. N., & Kreienberg, R. 2000, "Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography", *Gynecologic Oncology*, vol. 77, no. 3, pp. 454-459. **MSAC**
- Hoh, C. K., Hawkins, R. A., Glaspy, J. A., Dahlbom, M., Tse, N. Y., Hoffman, E. J., Schiepers, Choi, Y., Rege, S., & Nitzsche, E. 1993, "Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose", *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 17, no. 4, pp. 582-589. **MSAC**
- Hubner, K. F., McDonald, T. W., Niethammer, M. D., Smith, G. T., Gould, H. R., & Buonocore, E. 1993, "Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F] deoxyglucose (2-[18F] FDG)", *Gynecologic Oncology*, vol. 51, pp. 197-204. **MSAC, AHRQ 2004**
- Jimenez-Bonilla J et al. Clinical impact of 18F-FDG-PET in the suspicion of recurrent ovarian carcinoma based on elevated tumor marker serum levels. *Clin Positron Imaging*. 2000 Nov.;3(6) :231-236. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, et al. Whole-body positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 1993;51(2):175-81. **AHRQ 2004**
- Karlan, B. Y., Hawkins, R., Hoh, C., Lee, M., Tse, N., Cane, P., & Glaspy, J. 1993, "Whole-body positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma", *Gynecologic Oncology*, vol. 51, no. 2, pp. 175-181. **MSAC**
- Kubik-Huch, R. A., Dorffler, W., von Schulthess, G. K., Marincek, B., Kochli, O. R., Seifert, B., Haller, U., & Steinert, H. C. 2000, "Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma", *European Radiology*, vol. 10, no. 5, pp. 761-767. **MSAC**
- Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer.[comment]. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 2001;176(6):1449-54. **HTAC**
- Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, et al. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecologic Oncology*. 2001;82(1):17-21. **HTAC**
- Schroder, W., Zimny, M., Rudlowski, C., Bull, U., & Rath, W. 1999, "The role of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer", *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 9, no. 2, pp. 117-122. **MSAC**

- Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*. 2002;29(6):797-803. **HTAC**
- Yen RF, Sun SS, Shen YY, et al. Whole body positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Anticancer Research*. 2001;21(5):3691-4. **HTAC**
- Zimny M, Siggelkow W, Schroder W, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer.[comment]. *Gynecologic Oncology*. 2001;83(2):310-5. **HTAC**

**SARCOMA**

- Adler LP, Blair HF, Williams RP, Pathria MN, et al. Grading liposarcomas with PET using [18F]FDG. *J Computer Assisted Tomography* 1990;14:960-2. **AHRQ 2002**
- Adler, L. P., Blair, H. F., Makley, J. T., Williams, R. P., Joyce, M. J., Leisure, G., al-Kaisi, N. & Miraldi, F. 1991, 'Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 32, no. 8, pp. 1508–1512. **MSAC**
- Aoki, J., Watanabe, H., Shinozaki, T., Takagishi, K., Oya, N., Sato, N., Inoue, T. & Endo, K. 2001, 'FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions', *Radiology*, vol. 219, pp. 774–777.
- Aoki, J., Watanabe, H., Shinozaki, T., Tokunaga, M., Inoue, T. & Endo, K. 1999, 'FDGPET in differential diagnosis and grading of chondrosarcomas', *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 23, no. 4, pp. 603–608. **MSAC**
- Dimitrakopoulou-Strauss, A., Strauss, L. G., Schwarzbach, M., Burger, C., Heichel, T., Willeke, F., Mechttersheimer, G. & Lehnert, T. 2001, 'Dynamic PET F-FDG studies in patients with primary and recurrent soft-tissue sarcoma: impact on diagnosis and correlation with grading', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 42, no. 713, p. 720. **MSAC, AHRQ 2002**
- Eary, J. F., Conrad, E. U., Bruckner, J. D., Folpe, A., Hunt, K. J., Mankoff, D. A. & Howlett, A. T. 1998, 'Quantitative [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pretreatment and grading of sarcoma', *Clinical Cancer Research*, vol. 4, no. 5, pp. 1215–1220. **MSAC, AHRQ 2002**
- El-Zeftawy H, Heiba SI, Jana S, Rosen G, et al. Role of repeated F-18 fluorodeoxyglucose imaging in management of patients with bone and soft tissue sarcoma. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2001;16:37-46. **AHRQ 2002**
- Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ, Hughes RA, Smith MA, Cronin BF, Bingham J. Evaluation of 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumours arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:353-7. **AHRQ 2002**
- Folpe, A. L., Lyles, R. H., Sprouse, J. T., Conrad, E. U. & Eary, J. F. 2000, '(F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma', *Clinical Cancer Research*, vol. 6, no. 4, pp. 1279–1287. **MSAC, AHRQ 2002**
- Garcia, R., Kim, E. E., Wong, F. C., Korkmaz, M., Wong, W. H., Yang, D. J. & Podoloff, D. A. 1996, 'Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of musculoskeletal sarcomas', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 37, no. 9, pp. 1476–1479. **MSAC**
- Griffeth, L. K., Dehdashti, F., McGuire, A. H., McGuire, D. J., Perry, D. J., Moerlein, S. M. & Siegel, B. A. 1992, 'PET Evaluation of Soft-Tissue Masses with Fluorine-18 Fluoro-2-deoxy-D-glucose', *Radiology*, vol. 182, pp. 185–194. **MSAC, AHRQ 2002**
- Hain, S. F., O'Doherty, M. J., Lucas, J. D. & Smith, M. A. 1999, 'Fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of amputations for soft tissue sarcoma', *Nuclear Medicine Communications*, vol. 20, no. 9, pp. 845–848. **MSAC, AHRQ 2002**
- Jones DN, McCowage GB, Sostman HD, Brizel DM, Layfield L, Charles HC, Dewhurst MW, Prescott DM, Friedman HS, Harrelson JM, Scully SP, Coleman RE. Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using fluorine-18-FDG-PET. *J Nucl Med* 1996;37:1438-44. **AHRQ 2002**

- Kern KA. Brunetti A. Norton JA. Chang AE. Malawer M. Lack E. Finn RD. Rosenberg SA. Larson SM. Metabolic imaging of human extremity musculoskeletal tumors by PET. *J Nucl Med* 1988;29:181-6. **AHRQ 2002**
- Kole, A. C., Nieweg, O. E., Hoekstra, H. J., Van, H. J., Koops, H. S. & Vaalburg, W. 1998a, 'Fluorine-18-fluorodeoxyglucose assessment of glucose metabolism in bone tumors', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 39, no. 5, pp. 810–815. **MSAC**,
- Kole, A. C., Nieweg, O. E., van Ginkel, R. J., Pruijm, J., Hoekstra, H. J., Paans, A. M., Vaalburg, W. & Schraffordt Koops, H. 1997, 'Detection of local recurrence of soft-tissue sarcoma with positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose', *Annals of Surgical Oncology*, vol. 4, no. 1, pp. 57–63. **MSAC, AHRQ 2002**
- Kole, A. C., Plaat, B. E., Hoekstra, H. J., Vaalburg, W. & Molenaar, W. M. 1999, 'FDG and L-[1-11C]-tyrosine imaging of soft-tissue tumors before and after therapy', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 40, no. 3, pp. 381–386. **MSAC**
- Lodge, M. A., Lucas, J. D., Marsden, P. K., Cronin, B. F., O'Doherty, M. J. & Smith, M. A. 1999, 'A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses', *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 26, no. 1, pp. 22–30. **MSAC, AHRQ 2002**
- Lucas, J. D., O'Doherty, M. J., Cronin, B. F., Marsden, P. K., Lodge, M. A., McKee, P. H. & Smith, M. A. 1999, 'Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxyglucose positron emission tomography', *British Journal of Surgery*, vol. 86, no. 4, pp. 550–556. **MSAC, AHRQ 2002**
- Lucas, J. D., O'Doherty, M. J., Wong, J. C., Bingham, J. B., McKee, P. H., Fletcher, C. D. & Smith, M. A. 1998, 'Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas', *Journal of Bone & Joint Surgery – British Volume*, vol. 80, no. 3, pp. 441–447. **MSAC, AHRQ 2002**
- Nair, N., Ali, A., Green, A. A., La Monica, G., Alibazoglu, H., Alibazoglu, B., Hollinger, E. F. & Ahmed, K. 2000, 'Response to osteosarcoma to chemotherapy: evaluation with F18 FDG-PET scans', *Clinical Positron Imaging*, vol. 3, no. 2, pp. 79–83. **MSAC**
- Nieweg, O. E., Pruijm, J., van Ginkel, R. J., Hoekstra, H. J., Paans, A. M., Molenaar, W. M., Koops, H. S. & Vaalburg, W. 1996, 'Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET imaging of soft-tissue sarcoma', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 37, no. 2, pp. 257–261. **MSAC, AHRQ 2002**
- Schulte, M., Brecht-Krauss, D., Heymer, B., Guhlmann, A., Hartwig, E., Sarkar, M. R., Diederichs, C. G., Schultheiss, M., Kotzerke, J. & Reske, S. N. 1999a, 'Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a non-invasive determination of biological activity possible?', *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 26, no. 6, pp. 599–605. **MSAC**,
- Schulte, M., Brecht-Krauss, D., Heymer, B., Guhlmann, A., Hartwig, E., Sarkar, M. R., Diederichs, C. G., Von Baer, A., Kotzerke, J. & Reske, S. N. 2000, 'Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 41, no. 10, pp. 1695–1701. **MSAC, AHRQ 2002**
- Schulte, M., Brecht-Krauss, D., Werner, M., Hartwig, E., Sarkar, M. R., Keppler, P., Kotzerke, J., Guhlmann, A., Delling, G. & Reske, S. N. 1999b, 'Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 40, no. 10, pp. 1637–1643. **MSAC**
- Schwarzbach, M. H., Dimitrakopoulou-Strauss, A., Willeke, F., Hinz, U., Strauss, L. G., Zhang, Y. M., Mechtersheimer, G., Attigah, N., Lehnert, T. & Herfarth, C. 2000, 'Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography

imaging in soft tissue sarcomas', *Annals of Surgery*, vol. 231, no. 3, pp. 380–386.**MSAC, AHRQ 2002**

Schwarzbach, M., Willeke, F., Dimitrakopoulou-Strauss, A., Strauss, L. G., Zhang, Y. M., Mechtersheimer, G., Hinz, U., Lehnert, T. & Herfarth, C. 1999, 'Functional imaging and detection of local recurrence in soft tissue sarcomas by positron emission tomography', *Anticancer Research*, vol. 19, no. 2B, pp. 1343–1349.**MSAC**

Shulkin BL, Mitchell DS, Ungar DR, Prahash D, et al. Neoplasms in a pediatric population: 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET studies. *Radiology* 1995;194:495-500.**AHRQ 2002**

van Ginkel, R. J., Hoekstra, H. J., Pruim, J., Nieweg, O. E., Molenaar, W. M., Paans, A. M., Willemsen, A. T., Vaalburg, W. & Koops, H. S. 1996, 'FDG-PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 37, no. 6, pp. 984–990.**MSAC, AHRQ 2002**

Watanabe, H., Shinozaki, T., Yanagawa, T., Aoki, J., Tokunaga, M., Inoue, T., Endo, K., Mohara, S., Sano, K. & Takagishi, K. 2000, 'Glucose metabolic analysis of musculoskeletal tumours using 18fluorine-FDG PET as an aid to preoperative planning', *Journal of Bone & Joint Surgery – British Volume*, vol. 82, no. 5, pp. 760–767.**MSAC, AHRQ 2002**

**TIRÓIDE**

- Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine* 1998; 25(1):79-83. **AHRQ**
- Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen. *Nuclear Medicine Communications* 1998; 19(7):641-647. **AHRQ**
- Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic 131I-negative papillary thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2000; 41(6):1010-1015. **AHRQ**
- Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography *Surgery*. 1993. 114: 728-735. **HTAC 1999**
- Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Lee DS et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan. *Journal of Nuclear Medicine* 1999; 40(6):986-992. **AHRQ**
- Conti PS, Durski JM, Bacqai F, Grafton ST, Singer PA. Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. *Thyroid* 1999; 9(8):797-804. **AHRQ**
- Frilling A, Gorges R, Tecklenborg K, Gassmann P, Bockhorn M, Clausen M et al. Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery* 2000; 128(6):1067-1074. **AHRQ**
- Gasparoni P, Rubello D, Ferlin G. Potential role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the staging of primitive and recurrent medullary thyroid carcinoma. *Journal of Endocrinological Investigation* 1997; 20(9):527-530. **AHRQ**
- Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *European Journal of Nuclear Medicine* 1999; 26(12):1547-1552. **AHRQ**
- Grunwald F, Schomburg A, Bender H, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer *Eur J Nucl Med*. 1996. 23: 312-319. **HTAC 1999**
- Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koelesnikov H et al. Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 2001; 42(10):1464-1469. **AHRQ**
- Lind P, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Gomez I, Kumnig G et al. Comparison of different tracers in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *Acta Medica Austriaca* 1999; 26(4):115-117. **AHRQ**
- Lind P, Kumnig G, Matschnig S, Heinisch M, Gallowitsch HJ, Mikosch P et al. The role of F-18FDG PET in thyroid cancer. *Acta Medica Austriaca* 2000; 27(2):38-41. **AHRQ**
- Muros MA, Llamas-Elvira JM, Ramirez-Navarro A, Gomez MJ, Rodriguez-Fernandez A, Muros T et al. Utility of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans

and elevated serum thyroglobulin levels. *American Journal of Surgery* 2000; 179(6):457-461.**AHRQ**

Musholt TJ, Musholt PB, Dehdashti F, Moley JF. Evaluation of fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic scanning and its association with glucose transporter expression in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a clinical and molecular study. *Surgery* 1997; 122(6):1049-1060.**AHRQ**

Simon GH, Nitzsche EU, Laubenberger JJ, Einert A, Moser E. PET imaging of recurrent medullary thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 1996; 35(3):102-104.**AHRQ**

Stokkel MP, de Klerk JH, Zelissen PM, Koppeschaar HP, van Rijk PP. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography in the detection of recurrent differentiated thyroid cancer: preliminary results. *European Journal of Nuclear Medicine* 1999; 26(12):1606-1609.**AHRQ**

van Tol KM, Jager PL, Dullaart RP, Links TP. Follow-up in patients with differentiated thyroid carcinoma with positive 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography results, elevated thyroglobulin levels, and negative high-dose 131I posttreatment whole body scans. [letter]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(5):2082-2083.**AHRQ**

Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD et al. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84(7):2291-2302.**AHRQ**

Yeo JS, Chung JK, So Y, Kim S, Lee E, Lee DS et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a presurgical evaluation modality for I-131 scan-negative thyroid carcinoma patients with local recurrence in cervical lymph nodes. *Head & Neck* 2001; 23(2):94-103.**AHRQ**

**COLO DE ÚTERO**

- Belhocine T, Thille A, Fridman V, et al. Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2002;87(1):90-7. **AHRQ 2004**
- Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2003;55(4):907-13. **AHRQ 2004**
- Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(17):3745-9. **AHRQ 2004**
- Lin WC, Hung YC, Yeh LS, et al. Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecologic Oncology* 2003;89(1):73-6. **AHRQ 2004**
- Miller TR, Pinkus E, Dehdashti F, et al. Improved prognostic value of 18F-FDG PET using a simple visual analysis of tumor characteristics in patients with cervical cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44(2):192-7. **AHRQ 2004**
- Nakamoto Y, Eisbruch A, Achtyes ED, et al. Prognostic value of positron emission tomography using F-18-fluorodeoxyglucose in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. *Gynecologic Oncology*. 2002;84(2):289-95. **AHRQ 2004**
- Narayan, K., Hicks, R. J., Jobling, T., Bernshaw, D., & McKenzie, A. F. 2001, "A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment (In press)", *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. In press. **MSAC**,
- Park DH, Kim KH, Park SY, et al. Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: computed tomography versus positron emission tomography. *Korean Journal of Radiology*. 2000;1(1):51-5. **AHRQ 2004**
- Reinhardt, M. J., Ehrhrit-Braun, C., Vogelgesang, D., Ihling, C., Hogerle, S., Mix, M., Moser, E., & Krause, T. M. 2001, "Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET", *Radiology*, vol. 218, no. 3, pp. 776- 782. **MSAC, AHRQ 2004**
- Rose, P. G., Adler, L. P., Rodriguez, M., Faulhaber, P. F., Abdul-Karim, F. W., & Miraldi, F. 1999a, "Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 17, no. 1, pp. 41-45. **MSAC, AHRQ 2004**
- Rose, P. G., Blessing, J. A., Gershenson, D. M., & et al 1999b, "Paclitaxel and cisplatin as first line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 17, no. 9, pp. 2676- 2680. **MSAC**
- Rose, P. G., Bundy, B. N., Watkins, E. B., Thigpen, J. T., Deppe, G., Maiman, M. A., Clarke-Pearson, D. L., & Insalaco, S. 1999c, "Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. [see comments]. [erratum appears in *N Engl J Med* 1999 Aug 26;341(9):708]", *New England Journal of Medicine* , vol. 340, no. 15, pp. 1144-1153. **MSAC**

- Sugawara, Y., Eisbruch, A., Kosuda, S., Recker, B. E., Kison, P. V., & Wahl, R. L. 1999, "Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer", *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 40, no. 7, pp. 1125-1131. **MSAC, AHRQ 2004**
- Yeh LS, Hung YC, Shen YY, et al. Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by positron emission tomography of 18F-fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings. *Oncology Reports*. 2002;9(6):1289-92. **AHRQ 2004**

**PÂNCREAS**

- Bares R, Klever P, Hauptmann S, et al. F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. *Radiology*. 1994;192(1):79-86.**AHRQ 2004**
- Bares R, Klever P, Hellwig D, et al. Pancreatic cancer detected by positron emission tomography with 18F-labelled deoxyglucose: method and first results. *Nuclear Medicine Communications*. 1993;14(7):596-601.**AHRQ 2004, HTAC 1999**
- Bares R, Klever R, Hauptmann S, et al. F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer *Radio*. 1994. 192: 79-86 **HTAC 1999**
- Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, et al. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 1999;40(11):1784-91.**AHRQ 2004**
- Diederichs CG, Staib L, Vogel J, et al. Values and limitations of 18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas*. 2000;20(2):109-16.**AHRQ 2004**
- Friess H, Langhans J, Ebert M, et al. Diagnosis of pancreatic cancer by 2[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography.[erratum appears in *Gut* 1995 Sep;37(3):448]. *Gut*. 1995;36(5):771-7.**AHRQ 2004**
- Ho CL, Dehdashti F, Griffeth LK, et al. FDG-PET evaluation of indeterminate pancreatic masses. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1996;20(3):363-9.**AHRQ 2004**
- Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *British Journal of Surgery*. 1999;86(2):194-9.**AHRQ 2004**
- Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, et al. Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose: comparison with CT and US. *Radiology*. 1995;195(2):345-52.**AHRQ 2004, HTAC 1999**
- Kalady MF, Clary BM, Clark LA, et al. Clinical utility of positron emission tomography in the diagnosis and management of periampullary neoplasms. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9(8):799-806.**AHRQ 2004**
- Kato T, Fukatsu H, Ito K, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pancreatic cancer: an unsolved problem. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1995;22(1):32-9.**AHRQ 2004, HTAC 1999**
- Keogan MT, Tyler D, Clark L, et al. Diagnosis of pancreatic carcinoma: role of FDG PET. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 1998;171(6):1565-70.**AHRQ 2004**
- Koyama K, Okamura T, Kawabe J, et al. Diagnostic usefulness of FDG PET for pancreatic mass lesions. *Annals of Nuclear Medicine*. 2001;15(3):217-24.**AHRQ 2004**
- Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, et al. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000;52(3):367-71.**AHRQ 2004**
- Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, et al. USE, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000;52(3):367-71.

- Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, et al. Delayed (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer*. 2000;89(12):2547-54.**AHRQ 2004**
- Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer.[comment]. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 2001;176(6):1449-54.**AHRQ 2004**
- Papos M, Takacs T, Tron L, et al. The possible role of F-18 FDG positron emission tomography in the differential diagnosis of focal pancreatic lesions. *Clinical Nuclear Medicine*. 2002;27(3):197-201.**AHRQ 2004**
- Rajput A, Stellato TA, Faulhaber PF, et al. The role of fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of pancreatic disease. *Surgery*. 1998;124(4):793-7; discussion 797-8.**AHRQ 2004**
- Sendler A, Avril N, Helmberger H, et al. Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. *World Journal of Surgery*. 2000;24(9):1121-9.**AHRQ 2004**
- Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, et al. Value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. *Annals of Surgery*. 2001;234(5):675-80.**AHRQ 2004**
- Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, et al. 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation *Radiology*. 1995. 195: 339-344, **HTAC 1999**
- Zimny M, Bares R, Fass J, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1997;24(6):678-82.**AHRQ 2004**

**TESTÍCULO**

- Albers P, Bender H, Yilmaz H, et al. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology*. 1999;53(4):808-11.**AHRQ 2004**
- Cremerius U, Effert PJ, Adam G, et al. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. *Journal of Nuclear Medicine*. 1998;39(5):815-22.**AHRQ 2004**
- Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, et al. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer?-- Results of a study in 50 patients. *Urology*. 1999;54(5):900-4.**AHRQ 2004**
- Ganjoo KN, Chan RJ, Sharma M, et al. Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(11):3457-60.**AHRQ 2004**
- Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, et al. Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2000;27(5):590-4.**AHRQ 2004**
- Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Harper PG, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer*. 2000;83:863-869.**AHRQ 2004**
- Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. *Cancer*. 2002;94(9):2353-62.**AHRQ 2004**
- Nuutinen JM, Leskinen S, Elomaa I, et al. Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET. *European Journal of Cancer*. 1997;33(8):1234-41.**AHRQ 2004**
- Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, et al. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(5):1637-41.**AHRQ 2004**
- Sugawara Y, Zasadny KR, Grossman HB, et al. Germ cell tumor: differentiation of viable tumor, mature teratoma, and necrotic tissue with FDG PET and kinetic modeling. *Radiology*. 1999;211(1):249-56.**AHRQ 2004**
- Tsatalpas P, Beuthien-Baumann B, Kropp J, et al. Diagnostic value of 18F-FDG positron emission tomography for detection and treatment control of malignant germ cell tumors. *Urologia Internationalis*. 2002;68(3):157-63.**AHRQ 2004**

**BEXIGA**

- Ahlström H, Malmström P-U, Letocha H, et al. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of urinary bladder cancer *Acta Radiologica*. 1996. 37: 180-185. **HTAC**
- Kosuda S, Kison PV, Greenough R, et al. Preliminary assessment of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer *Eur J Nucl Med*. 1997. 24: 615-620. **HTAC**
- Letocha H, Ahlström H, Malmström PU, et al. Positron emission tomography with L-methyl-11C-methionine in the monitoring of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder *Brit J Urol*. 1994. 74: 767-774. **HTAC**

**ENDOMÉTRIO**

Nenhum artigo aceito



**PRÓSTATA**

Seltzer MA, Barbaric Z, Belldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME, et al. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 1999;162(4):1322-8. **AETMIS**

Effert PJ, Bares R, Handt S, et al. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose *J Urol*. 1996. 155: 994-998. (PubMed) **HSTA 1999**

Haseman MK, Red NL, Rosenthal SA. Monoconal antibody imaging of occult prostate cancer in patients with elevated prostate-specific antigen. Positron emission tomography and biopsy correlation *Clin Nucl Med*. 1996. 21: 704-713. (PubMed) **HSTA 1999**

Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: Initial findings of PET with 2-deoxy-2 [F-18] fluoro-D-glucose *Radio*. 1996. 199: 751-756. **HSTA 1999**

**RIM**

Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, et al. FDG PET characterization of renal masses: Preliminary experience *Clin Radio*. 1997. 52: 510-515. **HTAC**

**INTESTINO**

**PITUITÁRIA**

Bergström M, Muhr C, Jossan S, et al. Differentiation of pituitary adenoma and meningioma: visualization with positron emission tomography and [11C]-L-deprenyl *Neurosurgery*.1992.30:855-861 **HTAC**

## **CÂNCER DE SÍTIO PRIMÁRIO DESCONHECIDO**

- Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR et al. (1994). Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 12(6):1272-80. **BLUE ROSS**
- Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. (1995). Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*, 13(8):2094-103. **BLUE ROSS**
- Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. (2000). Positron emission tomography with 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*, 126(10):560-74. **BLUE ROSS**
- Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S et al. (2000). FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med*, 41(5):816-22. **BLUE ROSS**
- Brigden ML, Murray N. (1999). Improving survival in metastatic carcinoma of unknown origin. *Postgrad Med*, 105(5):63-4, 67-74. **BLUE ROSS**
- Brown RW, Campagna LB, Dunn JK et al. (1997). Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. *Am J Clin Pathol*, 107(1):12-9. **BLUE ROSS**
- Chorost MI, McKinley B, Tschoi M et al. (2001). The management of the unknown primary. *J Am Coll Surg*, 193(6):666-677. **BLUE ROSS**
- Daugaard G. (1994). Unknown primary tumours. *Cancer Treat Rev*, 20(2):119-47. **BLUE ROSS**
- DeYoung BR, Wick MR. (2000). Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol*, 17(3):184-93. **BLUE ROSS**
- Didolkar MS, Fanous N, Elias EG et al. (1977). Metastatic carcinomas from occult primary tumors. A study of 254 patients. *Ann Surg*, 186(5):625-30. **BLUE ROSS**
- Greco FA, Burris HA 3rd, Erland JB et al. (2000). Carcinoma of unknown primary site: long term follow up after treatment with paclitaxel, carboplatin and etoposide. *Cancer*, 89(12):2655-60. **BLUE ROSS**
- Greco FA, Hainsworth JD. (2001). Cancer of unknown primary site. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. DeVita NT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2537-60. **BLUE ROSS**
- Hainsworth JD. (2000). Carcinoma of unknown primary site: current treatment recommendations. In: *ASCO Educational Book*, Spring. Perry MC, ed. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 335-42. **BLUE ROSS**
- Hainsworth JD, Greco FA. (2000). Management of patients with cancer of unknown primary site. *Oncology (Huntingt)*, 14(4):563-74. **BLUE ROSS**
- Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. (1992). Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. *J Clin Oncol*, 10(6):912-22. **BLUE ROSS**

- Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. (1999). Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res*, 5(11):3403-10. **BLUE ROSS**
- Hillen HF. (2000). Unknown primary tumours. *Postgrad Med J*, 76(901):690-3. **BLUE ROSS**
- Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA et al. (1997). PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med*, 27(2):94-106. **BLUE ROSS**
- Hustinx R, Benard F, Alavi A. (2002). Whole-body FDG-PET imaging in the management of patients with cancer. *Semin Nucl Med*, 32(1):35-46. **BLUE ROSS**
- Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J et al. (1998). Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer*, 82(6):1160-6. **BLUE ROSS**
- Lassen U, Daugaard G, Eigtved A et al. (1999). 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer*, 35(7):1076-82. **BLUE ROSS**
- Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P et al. (1988). Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med*, 148(9):2035-9. **BLUE ROSS**
- Lembersky BC, Thomas LC. (1996). Metastases of unknown primary site. *Med Clin North Am*, 80(1):153-71. **BLUE ROSS**
- Lenzi R, Hess KR, Abbruzzese MC et al. (1997). Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown origin: favorable subsets of patients with unknown-primary carcinoma? *J Clin Oncol*, 15(5):2056-66. **BLUE ROSS**
- Lonneux M, Reffad A. (2000). Metastases from unknown primary tumor. PET-FDG as initial diagnostic procedure? *Clin Positron Imaging*, 3(4):137-141. **BLUE ROSS**
- Mennel RG. (2002). Clinical evaluation of the patient with an unknown primary tumor. In: *ASCO Educational Book*, Spring. Perry MC, ed. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 327-34. **BLUE ROSS**
- Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE et al. (1995). Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol*, 13(1):274-82. **BLUE ROSS**
- Netto GJ. (2002). Tumors of unknown primary origin: the role of immunohistochemistry and molecular diagnostics. In: *ASCO Educational Book*, Spring. Perry MC, ed. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 343-7. **BLUE ROSS**
- Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J et al. (1977). Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol*, 4(1):53-8. **BLUE ROSS**
- Rades D, Kuhnel G, Wildfang I et al. (2001). Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol*, 12(11):1605-9. **BLUE ROSS**

- Reyes CV, Thompson KS, Jensen JD et al. (1998). Metastasis of unknown origin: the role of fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*, 18(5):319-22. **BLUE ROSS**
- Schelbert HR. (1991). Principles of positron emission tomography. In: *Cardiac Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Marcus ML et al. eds. Philadelphia: WB Saunders, 1140-68. **BLUE ROSS**
- van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW et al. (2002). Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer*, 38(3):409-413. **BLUE ROSS**
- Wahl RL. (1995). Positron emission tomography: applications in oncology. In: Murray IPC and Ell PJ, eds. New York: Churchill Livingstone, 801-20. **BLUE ROSS**