**Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD**

**Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**FLÁVIA MARIA RIBEIRO VITAL**

***Rastreamento de metástases ósseas através de cintilografia óssea ou PET/ TC para tomada de decisão terapêutica em pacientes com estadiamento I ou II de câncer de mama***

**PORTO ALEGRE**

**2015**

**Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD**

**Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**FLÁVIA MARIA RIBEIRO VITAL**

***Rastreamento de metástases ósseas através de cintilografia óssea ou PET/ TC para tomada de decisão terapêutica em pacientes com estadiamento I ou II de câncer de mama***

Trabalho de conclusão de curso apresentado a

Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do

Título de especialista em Avaliação Tecnológica em Saúde

Orientador: Silvana Marcia Bruschi Kelles

**PORTO ALEGRE**

**2015**

**Dados do autor do parecer técnico-científico:**

Nome: Flávia Maria Ribeiro Vital

Função: Coordenadora do Serviço de Fisioterapia do Hospital do Câncer de Muriaé

Endereço: Avenida Cristiano Ferreira Varella, 555 – Bairro Universitário. Muriaé – MG.

Telefone: (32) 3729-7040

Endereço eletrônico: flavia\_vital2000@yaho.com.br

**Declaração de possíveis conflito de interesse:**

A autora deste parecer técnico-científico declara não ter qualquer conflito de interesse com o tema investigado.

**RESUMO EXECUTIVO**

**Intensidade das recomendações:** Evidências de boa qualidade (Nível de evidência 1A e grau de recomendação A pelos critérios de Oxford Center for Evidence Based Medicine), mas antigas, não recomendam cintilografia ou PET CT para rastreamento de metástases ósseas assintomáticas em pacientes com câncer de mama em estadio I ou II.

**Tecnologias:** Cintilografia e PET CT são frequentemente utilizados no acompanhamento de pacientes que recebem o tratamento primário para câncer de mama na tentativa de identificar precocemente uma recidiva.

**Indicação:** A identificação precoce de doença metastática no câncer de mama permite a oferta de tratamento que pode a ser mais efetivo em prolongar a vida ou qualidade de vida. O osso é o sítio mais comum de disseminação primária de um tumor de mama, o que tem sido argumento para seu rastreio ainda em fase assintomática através de testes sensíveis como PET CT e cintilografia.

**Caracterização das tecnologias:** PET CT associa a tecnologia da tomografia computadorizada à Tomografia por Emissão de Pósitrons, sendo capaz de mapear o metabolismo do corpo inteiro e identificar lesões metastáticas diminutas com alta precisão. A cintilografia óssea usa o tecnécio-99 como isótopo, o qual se concentra nos locais com alta atividade metabólica, tais como a reatividade óssea devido à neoplasia.

**Pergunta:** O rastreamento de metástase óssea, no estadio I e II do câncer de mama, através de cintilografia óssea ou PET CT leva a mudanças na conduta terapêutica que impactam na sobrevida, na qualidade de vida ou retardam a incidência de danos provocados pela metástase óssea?

**Busca e análise das evidências científicas:** Foi conduzida uma busca das melhores evidências disponíveis através de termos padronizados nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, Medline via Pubmed, LILACS e CRD. A inclusão foi restrita a artigos publicados em inglês, português e espanhol. Os desfechos preconizados foram: mortalidade, qualidade de vida, prevalência de metástase óssea no estadio I e no estadio II do câncer de mama e tempo para incidência de complicações com evolução das metástases ósseas.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** A prevalência metástases ósseas aumenta com o avançar do estadiamento, mas é clinicamente significativa somente após o estadio III. A identificação precoce da metástase óssea, em fase assintomática, por meio das tecnologias avaliadas, não aumenta a sobrevida ou melhora a qualidade de vida das pacientes.

**Recomendações:** Não se recomenda a indicação de cintilografia ou PET CT de rotina no acompanhamento de pacientes com câncer de mama no estadio I ou II.

**ABSTRACT**

**Intensity of the recommendations:** Evidences of good quality (Level of evidence 1A and degree of recommendation for the criteria of Oxford for Evidence Based Medicine), but old, do not recommend Bone Scan or PET CT for screening of bone metastasis in patients with cancer of breast in stage I or II.

**Technologies:** Bone Scan and PET CT often are used after primary treatment on breast cancer; they are used to detect recurrences in early stage of the illness.

**Indication:** The early identification of metastasis illness allows offers treatment that tends to be more effective in increase survival or quality of life. The bone is the place most common of primary dissemination of a breast cancer, what it has been argument of its screening still in asymptomatic phase through sensible tests as PET CT and Bone Scan.

**Characterization of the technologies:** The PET CT associates the technology of the Computerized Tomography with the Tomography for Emission of Positrons and uses 2-deoxy-2-[fluorine-18] fluoro- D-glucose provides valuable functional information based on the increased glucose uptake and glycolysis of cancer cells and depicts metabolic abnormalities before morphological alterations occurs thus identifying minimum metastatic implants with high precision. The Bone Scan use the isotope technetium-99, which concentrates in sites with high metabolic activity, such as the bone reactivity due to neoplasm.

**Question:** Screening for bone metastases, in women with breast cancer stages I or II, using Bone Scan or PET CT will change therapeutic management of these women, with improvement of survival, quality of life or will delay damages due to metastatic bone disease?

**Search and analysis of the scientific evidences:** a search of the best available evidences through standardized terms in the following databases was lead: Cochrane library, Medline saw PubMed, LILACS and CRD. Only articles published in English, Portuguese and Spanish were included. The evaluated outcomes had been mortality, quality of life, bone prevalence of metastases in stage I and II of the breast cancer and time until incidence of complications due to bone metastases.

**Summary of the results of the selected studies:** The prevalence of bone metastasis increases with advancing of the cancer stages, but it is clinically significant only after stage III. However, the early identification of the metastasis, in asymptomatic patients, does not increase overall survival or improves the quality of life of the patients.

**Recommendations:** There is no recommendation of cintilografia or PET CT use in routine follow-up of patients with breast cancer, in stages I or II.

Sumário

[1. Contextualização do problema 2](#_Toc411160387)

[2. Pergunta 2](#_Toc411160388)

[3. Introdução 2](#_Toc411160389)

[4. Descrições das tecnologias 6](#_Toc411160390)

[5. Planejamento da revisão da literatura para responder a questão clínica 8](#_Toc411160391)

[a. Estratégia de busca 8](#_Toc411160392)

[b. População 9](#_Toc411160393)

[c. Tipos de intervenções 9](#_Toc411160394)

[d. Tipos de desfechos 9](#_Toc411160395)

[e. Avaliação da qualidade das evidências 10](#_Toc411160396)

[6. Resultados 10](#_Toc411160397)

[7. Apresentações dos resultados dos estudos incluídos no PTC 12](#_Toc411160398)

[8. Interpretação e discussão dos resultados 15](#_Toc411160399)

[9. Recomendações finais 20](#_Toc411160400)

[Implicações para prática 20](#_Toc411160401)

[Implicações para pesquisa 20](#_Toc411160402)

[10. Revisão 20](#_Toc411160403)

[11. Referências 21](#_Toc411160404)

[12. ANEXO I 24](#_Toc411160405)

[13. ANEXO II 25](#_Toc411160406)

# Contextualização do problema

Na busca de acompanhamento de excelência aos seus clientes, muitos médicos preconizam o rastreamento de metástases de forma intensiva, através de exames de imagens, logo após o diagnóstico do câncer de mama. Contudo é possível que esta prática não traga benefícios e represente custos significativos para o sistema de saúde na perspectiva de quaisquer dos pagadores (Sistema único de saúde (SUS), convênios privados ou gestores de unidades de saúde). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado para buscar uma resposta para o gestor de unidade hospitalar filantrópica de direito privado que não recebe verba suficiente do SUS para o rastreio intensivo de metástases ósseas por cintilografia, mas que é pressionado pelos médicos a realizar o exame com a justificativa de ter um parâmetro de normalidade de cada paciente para auxiliar na redução de achados falsos-positivos futuros.

# Pergunta

O rastreamento de metástase óssea, no estadio I e II do câncer de mama, através de cintilografia óssea ou PET CT leva a mudanças na conduta terapêutica que impactam na sobrevida, na qualidade de vida ou retardam a incidência de danos provocados pela metástase óssea?

**PICO:**

P - Pacientes com câncer de mama estadio I ou II

I - Rastreamento de metástases ósseas através de cintilografia ou PET CT

C - Rastreamento padrão (exame clínico e mamografia periódica)

O - Ganho de sobrevida, melhora de qualidade de vida, tempo para início da incidência de danos provocados pela metástase óssea.

# Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente em mulheres em todo o mundo e está aumentando em países em desenvolvimento, onde a maioria dos casos é diagnosticado em um estágio tardio.1 É estimado que, no mundo, mais de 508.000 mulheres morreram, em 2011, devido ao câncer de mama.2 Cerca de 57.120 casos novos foram esperados no Brasil em 2014.3

O osso é o primeiro local de recidiva da doença em 40% a 50% dos tumores da mama.4 A metástase óssea está presente em 65%-70% dos tumores avançados.5 Complicações resultantes de metástases ósseas incluem hipercalcemia, dor óssea, fratura patológica e compressão de medula espinhal. A detecção precoce da doença metastática pode prevenir estas complicações, oferecer melhor chance para controlar o processo da doença e resultar em maior chance de sobrevida e melhor qualidade de vida.6

As metástases na coluna podem levar a morbidade significativa e redução na qualidade de vida devido à compressão da medula espinhal (5% a 20% durante o curso da doença). Um estudo estimou que a sobrevida média de pacientes com compressão medular seria de 3 a 7 meses e apenas 36% sobreviverão até 12 meses. O entendimento da história natural e diagnóstico precoce das metástases de coluna e predição de colapso vertebral se faz necessário.7

O acompanhamento, ou seja, o cuidado após o tratamento primário, de mulheres com câncer de mama pode ter vários alvos. Estes incluem a provisão de reabilitação física e psíquica, monitoramento da efetividade do tratamento incluindo toxicidade em curto e longo prazos e a detecção de recidiva ou novos casos de câncer. Todavia na prática atual, o acompanhamento é oferecido com o objetivo principal de detectar metástases à distância precocemente para que o tratamento possa ter melhor prognóstico. Neste contexto, vários exames são utilizados em pacientes assintomáticos na busca por metástases. No caso das metástases ósseas, os mais utilizados são alguns marcadores tumorais, cintilografia óssea, tomografia computadorizada, radiografias, ressonância magnética, PET scan e PET CT mais recentemente. Apesar da falta de evidências consistentes de que este cuidado melhore os resultados nestes pacientes, o acompanhamento intensivo é extremamente comum na prática clínica e representa custos e sobrecarga significativa para os departamentos de radiologia, radioterapia, cirurgia e oncologia clínica.8

É difícil avaliar retrospectivamente a eficácia desse rastreamento, pois a sobrevida dos pacientes assintomáticos, que têm recidivas detectadas por testes diagnósticos, pode somente ser comparada com a sobrevida dos pacientes sintomáticos que têm recidivas. Este tipo de comparação pode ser extremamente tendenciosa pelo tempo de observação. A detecção precoce aumenta simplesmente o período em que a metástase é observada, e dependendo da agressividade do tumor, os casos com uma fase pré-clínica longa e, consequentemente, com recidivas menos frequentes são mais prováveis de serem detectadas por um programa de rastreamento. Um ensaio clínico randomizado seria o desenho de estudo mais adequado para controlar estes fatores confundidores para uma estimativa de eficácia comparando diferentes estratégias de rastreamento.9

Existem várias formas e classificações para estadiar o câncer, em especial em relação à região/órgão comprometido. Contudo, os estadiamentos mais aceitos internacionalmente são os que classificam o tumor em estadio que vai de 0 a IV ou pela classificação TNM. Essa classificação detalha e descreve o tumor pelo tamanho (T1 <2 cm, T2 >2cm mas < 5cm, T3 >5 cm, T4 = qualquer tamanho), linfonodos regionais comprometidos (N= sem metástases em linfonodos regionais, N1 = metástases móveis em linfonodos regionais ipsilateral, N2 = metástases fixas ou aparente nodos em mamária interna ipsilateral, N3 = metástases em linfonodo infraclavicular ipsilateral com ou sem comprometimento de linfonodo axilar, ou linfonodos de mamária interna ipsilateral clinicamente aparentes, ou metástases em linfonodos supraclavicular com), presença ou não de metástases à distância (M0 = sem metástases, M1 = com metástases). A Tabela 1 apresenta o estadiamento para câncer de mama.

Tabela 1. Estadiamento 0-VI e classificação TNM para câncer de mama10

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Estadio | Tumor | Linfonodo | Metástases |
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| IIA | T0 | N1 | M0 |
|  | T1 | N1 | M0 |
|  | T2 | N0 | M0 |
| IIB | T2 | N1 | M0 |
|  | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T0 | N2 | M0 |
|  | T1 | N2 | M0 |
|  | T2 | N2 | M0 |
|  | T3 | N1 | M0 |
|  | T3 | N2 | M0 |
| IIIB | T4 | N0 | M0 |
|  | T4 | N1 | M0 |
|  | T4 | N2 | M0 |
| IIIC | Qualquer T | N3 | M0 |
| IV | Qualquer T | Qualquer N | M1 |

As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*11 trazem recomendações para o rastreamento de doença metastática em pacientes com câncer de mama estadio T3N1, mas não define recomendações para os estadios N2 e N3 para qualquer T. Contudo é possível que grande proporção dos N2/N3 já apresente doença disseminada,12 o que poderia justificar o seu rastreamento. Este rastreamento consome tempo e dinheiro para o cuidado sem benefício claro, uma vez que resultados falso-positivos poderiam levar a testes e procedimentos adicionais desnecessários, bem como aumentar a ansiedade da paciente.

A detecção de doença metastática no câncer de mama varia de acordo com o estadio. Em estadio precoce, a detecção de metástases pela avaliação de imagem combinada varia de 1,5% a 10,7% para tumores de alto risco (aqueles com mais de três linfonodos axilares metastáticos). Embora seja mais provável que as metástases surjam em mulheres com estadios mais avançados da doença, não há consenso se o estadio, o tamanho do tumor ou o número de linfonodos pode servir como alerta para solicitação de exames de imagem para o diagnóstico precoce das metástases.13

Apesar da baixa acurácia da cintilografia em detectar metástases ósseas em mulheres com câncer de mama em estadio inicial, muitos clínicos solicitam um exame base, considerando que ele poderia ser útil para comparações futuras, caso o paciente desenvolva sintomas ou como um exame de rotina. O uso do PET CT em estadio inicial de câncer de mama primário não está bem definido. O PET CT combinado com modalidades de imagem convencionais pode melhorar a acurácia diagnóstica comparada à prática padrão atual. É incerto se o PET CT servirá para substituir as tecnologias de imagem atuais.14

Diretriz recente para condução de mulheres diagnosticadas precocemente com câncer de mama contraindicam a rotina de exames de imagem para detectar metástases à distância assintomáticas no momento do diagnóstico.15 Estas recomendações são baseadas em evidências que mostram que a incidência de doença metastática detectável na maioria das mulheres com diagnóstico de câncer de mama é extremamente baixa usando cintilografia óssea, US de fígado e radiografia de tórax. Adicionalmente, a modesta sensibilidade e especificidade destes testes para detecção de metástases assintomáticas tornam-nos sem utilidade para a prática clínica. Contudo observa-se que a incidência aumenta a depender do tamanho do tumor e número de linfonodos comprometidos, mas ainda não está bem claro qual seria o estadiamento para o qual os exames de imagem contribuiriam para tomada de decisão terapêutica com o objetivo de melhorar desfechos clínicos como mortalidade, qualidade de vida e danos provocados por uma metástase óssea. Novas tecnologias de imagem têm sido desenvolvidas, como PET Scan e PET CT, com a sugestão de melhor acurácia que, associada às melhorias crescentes no tratamento da doença metastática, têm o potencial de melhorar os desfechos clínicos.

# Descrições das tecnologias

O diagnóstico de metástase óssea é baseado principalmente nos critérios clínicos e em exames de imagem que demonstram a presença de metástase óssea.5

A radiografia simples é rápida, barata e o teste suplementar mais acessível. É mais específica, mas menos sensível que cintilografia óssea. Este exame pode ser valioso no diagnóstico iminente de fratura patológica ou compressão medular.5 Todavia é pouco sensível para detectar pequenas lesões metastáticas.11

A tomografia computadorizada mostra a melhor avaliação tridimensional das lesões ósseas e envolvimento cortical, sendo mais sensível que a radiografia simples.11 É muito útil na avaliação de fraturas patológicas, extensão para tecidos moles, planejamento cirúrgico e biopsias ósseas.5

A cintilografia óssea usa o tecnécio-99 como isótopo, que se concentra nos locais com alta atividade metabólica, tais como áreas de reatividade óssea devido à neoplasia. É uma técnica sensível para detecção de metástases osteoblásticas, embora não seja muito específica e possa apresentar resultados falso-positivos produzidos por desordens ósseas que levam ao aumento do acúmulo de radioisótopo, como nos casos de degeneração articular ou trauma ósseo prévio. A cintilografia é relativamente pouco sensível para a detecção de metástases osteolíticas. Se houver a suspeita de lesões líticas, um teste de imagem alternativo deve ser solicitado.5

A PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) é um equipamento capaz de mapear o metabolismo do corpo inteiro e identificar lesões inferiores a 5 mm. Já a PET CT associa a tecnologia da tomografia computadorizada que proporciona captação de imagens anatômicas com alta resolução, com cortes de 2-4 mm, que auxiliam na reconstrução tridimensional das imagens corpóreas aumentando a precisão da localização de lesões. A PET demonstra a função biológica do corpo antes que mudanças anatômicas ocorram, enquanto o exame de tomografia computadorizada fornece informações sobre a anatomia do corpo como tamanho, formato e localização. PET CT é mais sensível que a cintilografia na detecção de metástase osteolítica (90% vs. 35% respectivamente), mas a cintilografia é mais sensível que o PET CT FDG (Fluordesoxiglicose - radiofármaco) na detecção de metástases osteoblásticas (96% vs. 6%).5

A resonância magnética é o melhor método para avaliar a medula óssea. Ela ajuda a distinguir entre fratura secundária à osteoporose e fratura patológica e é superior à cintilografia no diagnóstico de metástase óssea do corpo vertebral e no esqueleto axial.5

A figura 1 mostra o algoritmo preconizado pela NCCN para solicitação de exames de imagem que contribuem no diagnóstico de metástase óssea.

Sem sintomas

Sem lesão

Lesão típica de doença não-metastática

**Cintilografia**

**Óssea**

**Negativa**

Suspeita clínica de metástase óssea

**Positiva**

Lesões típicas de doença metastática

**Negativa**

Com sintomas

**Sem doença metastática**

**Doença metastática**

**Negativa**

**Positiva**

**Radiografia**

Doença metastática evidente

Confirmação de processo benigno ou não metastático que explique achados e sintomas

Doença metastática evidente

Confirmação de processo benigno ou não metastático que explique achados e sintomas

**Indeterminada**

Achados suspeitos

Mas não tipicamente benignos ou metastáticos

**RM**

**TC**

Figura 1. Tradução do Algoritmo recomendado para diagnóstico de metástase óssea pela NCCN.15

# Planejamento da revisão da literatura para responder a questão clínica

### Estratégia de busca

A busca pelas evidências foi conduzida nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, Medline via Pubmed, LILACS e CRD (Center for Review and Dissemination). A estratégia de busca para cada base está descrita na tabela abaixo.

Tabela 2. Estratégia de busca nas diferentes bases de dados

|  |  |
| --- | --- |
| **Base de dados eletrônica** | **Termos da estratégia de busca** |
| Medline via Pubmed\* | ("Positron-Emission Tomography"[Mesh]) OR "Radionuclide Imaging"[Mesh]) AND "Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Neoplasm Metastasis"[Mesh] |
| Cochrane Library | breast and neoplasms and (radionuclide imaging or positron-emission tomography) |
| LILACS | "neoplasias da MAMA" [Descritor de assunto] and "METASTASE neoplasica" [Descritor de assunto] and ("CINTILOGRAFIA" or "PET scan" [Descritor de assunto] |
| CRD | (breast neoplasms ) AND (radionuclide imaging ) OR (positron-emission tomography) |

\* Utilizar filtro “Systematic Reviews”

**Idioma**

Foram aceitos para inclusão apenas estudos identificados e publicados nos idiomas inglês, espanhol e português.

**Busca manual**

Foi realizada busca por títulos com potencial de inclusão na lista de referências dos estudos incluídos.

**Critérios de seleção e exclusão dos artigos**

### Tipos de estudos

Foram aceitos, para inclusão neste PTC, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de coorte e de acurácia; considerando esta sequência na prioridade para inclusão, ou seja, caso encontrasse revisão sistemática que analisasse o desfecho principal, com qualidade adequada, os demais desenhos de estudo não seriam avaliados. Foi utilizado o filtro para revisões sistemáticas para a estratégia no Pubmed devido ao grande volume de citações identificadas pela estratégia padrão (858 estudos) e por considerar que a revisão sistemática seria o melhor nível de evidência que poderia contemplar a resposta à questão clínica.

### População

Foram aceitos estudos conduzidos em pacientes adultos com diagnóstico de câncer de mama estadio I ou II correspondentes à classificação TNM (figura 1).

### Tipos de intervenções

O grupo-controle não receberá qualquer forma de rastreamento para metástase óssea assintomática.

O grupo-intervenção deverá realizar rastreamento para metástase óssea assintomática através de cintilografia óssea ou PET CT.

### Tipos de desfechos

**Desfecho primário**

Mortalidade

**Desfechos secundários**

Qualidade de vida

Prevalência de metástase óssea no estadio I e no estadio II do câncer de mama.

Tempo para o início da incidência de complicações consequentes as metástases ósseas como dor localizada na região da metástase, fratura patológica e compressão de medula espinhal.

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada conforme o desenho de estudo identificado como melhor nível de evidência para responder ao objetivo principal. Desta forma, se fossem incluídos ensaios clínicos randomizados, estes seriam avaliados com particular ênfase na ocultação de alocação, na geração da sequencia de alocação, no mascaramento e nas perdas durante o acompanhamento, como sugerido pela Colaboração Cochrane.16 As revisões sistemáticas foram avaliadas considerando os critérios descritos no PRISMA,17 para os estudos de coorte seriam considerados os critérios do STROBE18 e para os estudos de acurácia seriam considerados os critérios de qualidade do STARD19.

# Resultados

A estratégia de busca proposta foi realizada nos dias 29 e 30/11/2014 e identificou e selecionou o volume de artigos apresentados no fluxograma abaixo (Figura 2).

Publicações adicionais identificadas por meio de outras fontes (n=45)

Publicações identificadas através da  pesquisa nas bases de dados

(n = 234)

Cochrane library: 188

PubMed: 14

LILACS: 5

CDR: 27

Publicações após a remoção das  duplicatas (n = 272)

Publicações excluídas, com justificativas (n = 228):

* Título ou resumo que não preenchiam os critérios de inclusão: 209
* Publicações duplicadas da mesma população: 2
* Não fornecia dados de metástase óssea por estadio: 17

Publicações selecionadas

(n = 272)

Artigos com texto completo

excluídos com justificativas (n = 40):

* Não forneciam dados de metástase óssea por estadio: 32
* Incluiu pacientes sintomáticos: 2
* As comparações eram diferentes das preconizadas:1
* Não incluiu nenhum dos desfechos preconizados:2
* ECR publicado em dinamarquês:1
* ECR já incluídos nas RS: 2

Artigos com texto completo

para avaliar a elegibilidade (n = 44)

Estudos incluídos

(n = 4 - Revisões sistemáticas)

Figura 2. Resultados da estratégia de busca. Adaptado do PRISMA

# Apresentações dbos resultados dos estudos incluídos no PTC

Quatro revisões sistemáticas (RS) foram consideradas na análise deste PTC. Duas revisões sistemáticas analisaram apenas a prevalência de metástase óssea12,21 pelos exames de imagem preconizados em pacientes em estadio I ou II do câncer de mama enquanto as outras duas RS avaliaram os mesmos dois ensaios clínicos que consideraram os desfechos mortalidade e qualidade de vida9,20. Contudo as últimas RS extrapolam a proposta deste PTC uma vez que incluíram pacientes em estadio IIIA, além do I e II preconizados e apresentam os resultados de mortalidade e qualidade de vida para qualquer local de metástase à distância. Foram solicitados, para os autores dos estudos, os dados específicos somente de metástase óssea nos estadios I e II em relação ao impacto clínico, contudo por se tratar de estudos antigos, de 1994, os autores principais já faleceram, os coautores responderam não terem acesso aos dados (respostas de e-mails no Anexo 1).

A qualidade das evidências incluídas neste PTC variou, considerando o check-list do PRISMA. Das RS que analisaram os desfechos clínicos sobrevida e qualidade de vida, o estudo de Paulina e col. (2014)9 atenderam a 81% dos critérios esperados em uma revisão sistemática, enquanto o estudo de Temple e col. (1999)20 atendeu a apenas 37%. Já as RS que analisaram a prevalência de metástase óssea nos estadios I e II do câncer de mama atenderam a 63% dos critérios cada uma.13,21

Alguns dos principais parâmetros de qualidade analisados nas revisões sistemáticas incluídas podem ser visualizados na tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros de qualidade dos estudos incluídos

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Parâmetros | Brennan,2012 | Myers,2001 | Temple,1999 | Paulina,2014 |
| A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? | S | S | S | S |
| A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa? | P. A busca foi realizada em apenas uma base de dados (MEDLINE), não utilizou termos MESH. Utilizou poucos descritores na estratégia de busca. Aplicou restrição ao período da pesquisa. | P.A estratégia de busca não utilizou termos MESH, utilizou poucos descritores. | P. A busca foi realizada em apenas uma base de dados (MEDLINE), Utilizou poucos descritores na estratégia de busca. Aplicou restrição ao idioma inglês. | S |
| Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta? | P. Foram descritos, mas não analisados os parâmetros de qualidade metodológica dos estudos incluídos. | ND.  Não foram descritos ou analisados os parâmetros de qualidade metodológica dos estudos incluídos. | S | S |
| A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? | S | S | S | S |
| Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo? | P. Dois estudos tinham resultados que se distanciavam da média. | N | S | S |
| O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição? | N | N | N | S |
| O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente? | S | N | S | S |
| Os potenciais conflitos de interesse foram declarados? | S | S | S | S |

S = sim; N = não; P = parcialmente; ND = não disponível – sem informações que permitam avaliação; NA = não se aplica.

Na tabela 4 apresentamos o resumo da prevalência de metástase óssea identificada por cintilografia nas revisões sistemáticas de Myers e col. (2001)21 que analisaram a prevalência de resultados de cintilografia óssea positiva publicados entre 1972 a 1980 e de 1981 a 1995 e a prevalência de metástase óssea analisadas por Brennan e col. (2012)13 em relação a publicações entre 1995 a 2011.

Tabela 4. Resultados dos estudos que analisaram a prevalência de metástases ósseas nos estadios I, II e III do câncer de mama por período

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Estadio do câncer: % (n/N total) de pacientes com resultados de cintilografia positiva | | | | |
| Estudos de 1972 a 1980 | **Ano da publicação** | **Estadio I** | **Estadio II** | **Estadio III** | **Total** |
| Hoffman e col. | 1972 | 20,0 (2/10) | 37,8 (14/37) | 61,5 (8/13) | 40 (24/60) |
| Citrin e col. | 1975 | 12,2 (6/49) | 19,2 (5/26) | - | 14,7 (11/75) |
| Campbell e col. | 1976 | 30 (15/50) | 52,9 (9/17) | 61,5 (8/13) | 40 (32/80) |
| Gerber e col. | 1977 | 2,7 (2/73) | 0 (0/37) | 41,7 (5/12) | 5,7 (7/122) |
| Baker e col. | 1977 | 3,6 (1/28) | 0 (0/36) | 24,4 (10/41) | 10,5 (11/105) |
| Clark e col. | 1978 | 7 (5/71) | 4 (4/99) | 38,7 (12/31) | 10,4 (21/201) |
| McNeil e col. | 1978 | 0 (0/37) | 2,4 (2/85) | 19,4 (6/31) | 5,2 (8/153) |
| Nomura e col. | 1978 | 7,1 (1/14) | 10,6 (7/66) | 5,9 (2/34) | 8,8 (10/114) |
| O’Connell e col. | 1978 | 3,3 (1/30) | 14,3 (6/42) | 7,7 (1/13) | 9,4 (8/85) |
| Hahn e col. | 1979 | 0 (0/36) | 3,2 (2/62) | 17,4 (4/23) | 5 (10/121) |
| Wilson e col. | 1980 | 0 (0/86) | 3,4 (3/87) | 0 (0/18) | 1,6 (3/191) |
| Todos os estudos |  | 6,8 (33/484) | 8,8 (52/594) | 24,5 (56/229) | 10,8 (141/1307) |
| 95% do IC |  | 4,6-9 | 6,5-11,1 | 18,9-30,1 | 9,1-12,5 |
|  |  |  |  |  |  |
| Estudos de 1981 a 1995 |  |  |  |  |  |
| Kunkler e col. | 1985 | 1,5 (1/66) | 7,4 (19/256) | 16,8 (24/143) | 9,5 (44/465) |
| Khansur e col. | 1987 | 0 (0/92) | 4,2 (4/95) | 30,8 (24/78) | 10,6 (28/265) |
| Coleman e col. | 1988 | 0 (0/271) | 2,5 (15/593) | 7,3 (13/179) | 2,7 (28/1043) |
| Ciatto e col. | 1988 | 0,2 (1/550) | 1,1 (14/1317) | 1,2(6/508) | 0,9 (21/2375) |
| Ahmed e col. | 1990 | 2,5 (2/80) | 4 (9/226) | 15,7 (13/83) | 6,2 (24/389) |
| Kennedy e col. | 1991 | 0 (0/13) | 1,7 (1/60) | 18,2 (2/11) | 3,6 (3/84) |
| Cox e col. | 1992 | 0,8 (1/122) | 1,1 (2/180) | 16,2 (6/37) | 2,7 (9/339) |
| Brar e col. | 1993 | 0 (0/21) | 3 (2/67) | 4,7 (2/43) | 3,1 (4/131) |
| Yeh e col. | 1995 | 1 (2/204) | 4,5 (5/112) | - | 2,2 (7/316) |
| Todos os estudos |  | 0,5 (7/1419) | 2,4 (71/2906) | 8,3 (90/1082) | 3,1 (168/5407 |
| 95% do IC |  | 0,1-0,9 | 1,8-3 | 6,7-9,9 | 2,6-3,6 |
|  |  |  |  |  |  |
| Estudos de 1995 a 2011 |  |  |  |  |  |
| Dillman e col. | 2000 | 0,2 (1/502) | 1,7 (4/241)\* | 15,4 (12/78) | 2,1 (17/821) |
| Koizumi e col. | 2001 | 0,8 (1/1212) | 1,1 (34/3120) | 10 (67/673) | 2 (102/5005) |
| Lee e col. | 2005 | 0,7 (4/586) | 0,6 (6/958) | 4,6 (11/237) | 1,2 (21/1781) |
| Puglisi e col. | 2005 | 5,1 (12/236) | 5,6 (7/126) | 14 (7/50) | 6,3 (26/412) |
| Kasem e col. | 2006 | 0 (0/61) | 6,3 (6/96) | - | 3,8 (6/157) |
| Barrett e col. | 2009 | 0 (0/992) | 1,2 ( 12/1041) | 13,9 (26/224) | 1,68 (38/2257) |
| Todos os estudos |  | 0,5 (18/3528) | 1,2 (69/5582) | 9,7 (123/1262) | 2 (210/10.433) |

Adicionalmente, a revisão de Brennan e col. (2012) apresentou a prevalência de 4% (1/25) de metástase óssea para o estadio II identificada por PET CT FDG referente ao estudo de Groheux e col. (2008).

As revisões sistemáticas que analisaram os desfechos clínicos9,20 incluíram os mesmos dois ensaios clínicos randomizados23,24 que foram avaliados como baixo risco de viés para ocultação da alocação. Segue a tabela 5 com o resumo das principais informações das revisões sistemáticas incluídas e a figura 3 com a metanálise de mortalidade geral analisada por Paulina e col. (2014).

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Estudos** | **Tipo de estudo/ População/ Tecnologia** | **Desfechos** | **Resultados** |
| Temple e col., 199920 | * Revisão sistemática * 3 ECRs (n= 6.668), 2 ECR, conduzidos na Itália, analisaram os desfechos preconizados (n=2563) * Mulheres adultas com câncer de mama e estadiamento de T1-3, N0-1, M0. * Intervenção: Acompanhamento intensivo: adicionalmente ao padrão * Controle: Acompanhamento padrão (exame físico e mamografia) | * Mortalidade * Recorrência local * Metástases à distância * Qualidade de vida | 19,5% no acompanhamento padrão e 18,6% no intensivo (p> 0,05) em Rosseli Del Turco, 1994 e 18% no acompanhamento padrão e 20% no intensivo (p> 0,05) em GIVIO, 1994.  7,9% no acompanhamento padrão e 8,8% no intensivo (p> 0,05) em Rosseli Del Turco, 1994 e 18,4% no acompanhamento padrão e 15,9% no intensivo (p> 0,05) em GIVIO, 1994.  20,1% no acompanhamento padrão e 26,04% no intensivo (p> 0,05) em Rosseli Del Turco, 1994 e 19,1% no acompanhamento padrão e 19,4% no intensivo (p> 0,05) em GIVIO, 1994.  Sem diferença entre os grupos após 6, 12, 24 ou 60 meses |
| **Limitações do estudo:** os estudos primários não consideraram o desfecho de tempo para incidência de complicações consequentes a evolução das metástases.  A revisão é antiga e, portanto não leva em consideração a evolução tecnológica dos equipamentos de diagnóstico e das terapias das últimas duas décadas.  Não realizou metanálise dos 4 desfechos analisados.  Não apresentou os resultados da seleção dos estudos ou análise de viés dos estudos incluídos ou de publicação. | | | |
| Paulina e col., 20149 | * Revisão sistemática com metanálises. * 4 ECRs (n= 3055), 2 ECR, conduzidos na Itália, analisaram os desfechos e as comparações preconizadas (n=2563) * Mulheres adultas com câncer de mama e estadiamento de T1-3, N0-1, M0. * Intervenção: acompanhamento intensivo adicionalmente ao padrão * Controle: Acompanhamento padrão (exame físico e mamografia) | * Mortalidade geral * Mortalidade geral em 5 anos * Mortalidade por idade   ≤40  >40   * Mortalidade por tamanho do tumor   T1  T2  T3   * Mortalidade por status linfonodal   N-  N+   * Sobrevida livre de doença * Sobrevida livre de doença por tamanho do tumor   T1  T2  T3   * Sobrevida livre de doença por status linfonodal   N-  N+   * Qualidade de vida | OR (IC) 0,98 [0,84- 1,15]  OR (IC) 0,96 [0,80- 1,15]    OR (IC) 1,08 [0,65- 1,80]  OR (IC) 0,95 [0,78- 1,16]  OR (IC) 0,80 [0,55- 1,17]  OR (IC) 0,92 [0,73; 1,17]  OR (IC) 1,44 [0,91- 2,30]  OR (IC) 1,35 [0,94- 1,94]  OR (IC) 0,84 [0,68-1.04]  OR (IC) 0,84 [0,71-1.00]  OR (IC) 0,72 [0,52-1,00]  OR (IC) 0,83 [0,67- 1,04]  OR (IC) 1,35 [0,82- 2,21]  OR (IC) 0,84 [0,62- 1,14]  OR (IC) 0,83 [0,68- 1,02]  Sem diferença entre os grupos após 6, 12, 24 ou 60 meses |
| **Limitações do estudo:** os estudos primários não consideraram o desfecho tempo para incidência de complicações consequentes à evolução das metástases.  A revisão é antiga e, portanto não leva em consideração a evolução tecnológica dos equipamentos de diagnóstico e das terapias das últimas duas décadas.  Não analisou risco de viés de publicação. | | | |
| Myers e col., 200121 | * Revisão sistemática * 20 séries de casos (n= 6.714), 10 retrospectivos e 10 prospectivos, analisaram a prevalência de cintilografia positiva para metástase óssea assintomática entre 1972 e 1995. * Mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama estadiados pela classificação TNM. * Teste avaliado: cintilografia óssea antes ou após cirurgia apresentando os resultados por estadio da doença. | * Frequência de detecção de achados sugestivos de metástase óssea (número de pacientes com teste anormal indicativo de metástase óssea dividido pelo número total de pacientes testados.   Antes de 1980  Estadio I  Estadio II  Estadio III  Entre 1980 e 1995  Estadio I  Estadio II  Estadio III | 10,8% (141/1307) (IC 9,1–12,5%)  6,8% (33/484) (IC 4,6–9,0%)  8,8% (52/594) (IC 6,5–11,1%)  24,5% (56/229) (IC 18,9–30,1%)  3,1% (168/5407) (IC 2,6–3,6%)  0.5% (7/1419) (IC 0,1–0,9%)  2.4% (71/2906) (IC 1,8–3,0%)  8.3% (90/1082) (IC 6,7–9,9%) |
| **Limitações do estudo:** os estudos primários não consideraram os desfechos clínicos.  Não analisou o risco de viés dos estudos incluídos. | | | |
| Brennan e col., 201213 | * Revisão sistemática * 7 séries de casos (n=11.708), 6 retrospectivas e 1 prospectivo, analisaram a prevalência de para metástase óssea assintomática publicadas entre 1995 e 2011. * Mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama. * Teste avaliado: cintilografia óssea ou PET CT apresentando os resultados por estadio da doença, além de outros exames para investigar metástases em outros sítios. | Prevalência de metástase óssea.  Estadio I  Estadio II  Estadio III  Acurácia do teste (mediana e IC)  Cintilografia  Sensibilidade Especificidade  PET CT  Sensibilidade  Especificidade | 2,0% (210/10.3720  0,5% (18/3528)  1,2% (69/5582)  9,7% (123/1262)  98% (IC 33-100%)  93,5% (IC 85-100%)  100% (IC 96-100%)  98,1% (IC 91-100%) |
| **Limitações do estudo:** os estudos primários não consideraram os desfechos clínicos.  Não analisou o risco de viés dos estudos incluídos. | | | |
| IC = Intervalo de confiança; OR = razão de chances; PET CT = Tomografia por emissão de pósitrons associada com Tomografia computadorizada | | | |

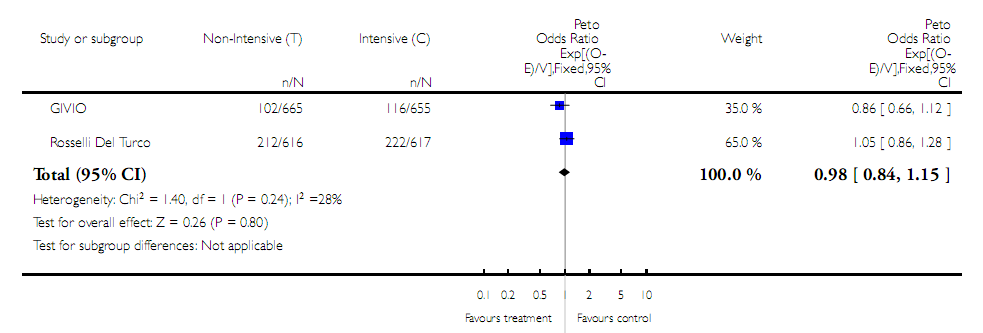


Figura 3. Metanálise de mortalidade geral da comparação acompanhamento intensivo versus padrão.9

# Interpretação e discussão dos resultados

Considerando que a prevalência de metástase óssea em pacientes com câncer de mama estadio I ou II é muito baixa, os mesmos não dão suporte à indicação de cintilografia ou PET CT de rotina. O volume de exames a ser realizado seria muito grande para os poucos casos de metástase identificados e as evidências para estadio I, II e III demonstram que não há diferença na mortalidade ou qualidade de vida quando os pacientes realizam exames de imagem para rastreamento de metástases em fase assintomática comparado à não solicitação de exames de imagem de rotina. Estes estudos são muito antigos e muito se avançou no tratamento dos tumores e metástases, o que poderia contribuir na melhoria dos desfechos clínicos. Todavia ainda que estes benefícios sejam alcançados, seria necessário avaliar a custo-efetividade desta investigação, pois ao considerar o relativo alto custo da cintilografia e PET CT, a alta prevalência de pacientes com estadio I e II com câncer de mama e a baixa incidência de metástase óssea nesta fase da doença, a não recomendação de rastreamento de metástases assintomáticas poderia contribui com a redução dos custos do sistema de saúde.

Embora a revisão de Brennan e col.13 tenham analisado a prevalência de metástases, em alguns dos estudos incluídos a investigação foi realizada por apenas um teste, o que gerou dúvida se os resultados são realmente de prevalência de metástase (diagnóstico confirmado pela clínica e/ou outros testes) ou de teste positivo sugestivo de metástase. A tabela 2 contendo os resultados de prevalência de cintilografia positiva por período nos mostra que a prevalência parecia mais alta antes de 1980, mas esta diferença pode ser devido ao uso de aparelhos mais específicos em anos recentes, a mais alta preponderância de pequenos tumores frequentemente detectados por mamografia somente, o que se traduziu em redução ainda maior da prevalência no estadio II após o ano de 2000 e a mudança no radiofármaco utilizado para investigação de metástases ósseas que inicialmente era o fosfato de Tecnécio atualmente o radiofármaco mais utilizado é o 99nTc MDP. 25,26

Ao analisar os dados de Paulina e col. (2014)9 é possível observar, pela intersecção dos intervalos de confiança, que a chance de morte ou sobrevida livre de doença não varia significativamente a depender da idade da paciente, do tamanho do tumor ou do status linfonodal. Portanto, apesar de não termos obtido os dados separados por estadio I e II, é pouco provável que esta análise apontes resultados diferentes dos obtidos pelas metanálises.

Achados positivos na cintilografia óssea em estudos mais recentes foram demonstrados ser 8 vezes mais prevalentes no estadio III do câncer de mama comparados ao estadio II e 19 vezes quando comparados ao estadio I. Como demonstrado na tabela 2, os achados positivos aumentam com o avançar do estadiamento, mas só são significativos a partir do estadio III. Por outro lado, os estudos entre 1980 e 1995 também demonstram diferenças significativas na prevalência de resultados positivos entre os estadios I e II, mas a frequência é tão baixa que não seria clinicamente importante, ainda mais considerando que a frequência de falso-positivos é relativamente alta para cintilografia (10%-22%)27, assim como a mediana do valor preditivo positivo (18,8%) e negativo (91,4%).13

Contudo os estudos de Kasem28 e Barrett29 identificaram valores preditivos positivos de 19% e 6,2% respectivamente e valores preditivos negativos de 100% e 13,7% respectivamente para os testes de cintilografia considerando todos os estadios do câncer de mama. Dessa forma, a probabilidade de identificarmos metástases ósseas através de cintilografia em pacientes que realmente têm a doença tende a ser extremamente baixa nos estadios I e II e a probabilidade da cintilografia não identificar metástases em pacientes sem a doença ainda precisa ser melhor investigada uma vez que há variabilidade importante nas evidências e a repercussão psíquica e clínica de resultados falso negativos pode ser desastrosa.

Gudgeone e col. (1996)30 identificaram que 561 cintilografias ósseas em mulheres com linfonodo negativo (83,4%) eram normais, 35 (5,2%) indicavam processos benignos e 77 (11,4%) eram sugestivas ou diagnosticavam doença metastática com confirmação radiológica em três (frequência de detecção inicial 3/673, 0,44%; acurácia 3/77, 3,9%). Das remanescentes 74 cintilografias anormais sem confirmação radiológica de metástases, 62 tinham lesão em um único local e 45 eram de baixa intensidade e equívoca, com nenhuma explicação aparente. A sensibilidade para predizer o local da metástase após um ano foi 33% (3/9) e o valor preditivo positivo 4% (3/75). Em 10 anos a sensibilidade foi 5% (3/60) e o valor preditivo positivo 5% (3/65). O custo total do rastreamento foi calculado ser 323.460,00 Rands; sugerindo que o custo para cada paciente em quem a metástase fosse identificada era de 64.629,00 Rands.

Em estudo conduzido por Coleman e col. (1990)31 foi identificado que a incidência de metástases inicialmente nos ossos foi influenciada pelo tamanho do tumor (p= 0,014) e extensão de linfonodos comprometidos (p=0,0002) e que os que não receberam quimioterapia adjuvante desenvolveram significativamente mais metástases ósseas (p< 0,01). Portanto, como identificar pacientes com alto risco de desenvolver metástases ósseas é um problema que precisa de ferramentas custo-efetivas.

Embora nenhuma das revisões sistemáticas incluídas tenha analisado os desfechos relacionados à progressão da metástase óssea, estudo recente identificou que a mielografia para suspeita de compressão medular foi associada à cintilografia positiva (p<0,001), dor óssea (p<0,001) e parestesia (p < 0,009). Um estudo japonês com pacientes com câncer de mama em acompanhamento pós-cirúrgico usando análise de regressão de Cox relatou que o risco de desenvolver metástases foi associado com o estadiamento TNM e presença de metástases em órgãos importantes. Dos pacientes que desenvolveram metástase óssea, 82% tinha metástases na coluna e 14% desenvolveu paralisia. A mediana de tempo entre a detecção de metástases esqueléticas e desenvolvimento de compressão medular foi 4,4 meses.7

O diagnóstico precoce e o tratamento da compressão medular são essenciais para preservação da função neurológica. Todavia, o diagnóstico de compressão medular não é, frequentemente, estabelecido até que significante déficit neurológico esteja presente, quando a recuperação funcional pode ser difícil. Todavia, a identificação de alto risco de compressão medular antes do desenvolvimento de sintomas pode permitir a condução de tratamento que preserve a função neurológica e reduzir custos em longo prazo para conduzir as deficiências dos pacientes. Contudo não existem estudos que discutam custos ou custo-efetividade destas intervenções.7

O único e pequeno estudo identificado com PET CT que avaliou a prevalência de metástase óssea por estadio demonstrou prevalência maior detectada por essa técnica que pela cintilografia no estadio II. 22 Estudos recentes apontam que o PET CT é mais sensível para metástases osteolítica e a cintilografia é mais sensível que o PET CT FDG na detecção de metástases osteoblásticas.5 O que torna estes testes complementares e não substitutos e ainda apontam que a prevalência real de metástases ósseas poderia ser uma aproximação do somatório destes testes positivos. Mas considerando que as metástases ósseas de origem mamária são em sua maioria osteolíticas,32 realizar o rastreamento através de PET CT, que possui um alto valor preditivo positivo e negativo, poderia ser mais acurado. Um estudo conduzido por Garami e col.33 identificou que a investigação com PET CT FDG produziu mudanças no plano terapêutico estabelecido em 18 pacientes (15,6%), com diferenças significativas entre os estadios clínicos, dos 63 pacientes no estadio I o plano foi modificado em 4 (6,3%), enquanto houve mudanças em 11 dos 49 pacientes no estadio II (p<0,022).

Embora mais estudos sejam necessários, é recomendável que os médicos consumam seu tempo com o paciente explicando os benefícios e inadequações dos testes diagnósticos. Pacientes frequentemente esperam informações sobre sua doença ou tratamento que não são fornecidas. Somente 39% dos pacientes recebem informações sobre sua doença.27 Em uma estimativa de U$ 100 por 40 minutos de consulta, um médico poderia gastar 4 horas com um paciente, o que corresponderia ao custo de uma cintilografia. Portanto, consumir mais tempo na educação do paciente pode ser mais custo-efetivo para o acompanhamento dos pacientes comparado a cintilografias de rotina.27 Pois como demonstrado no estudo GIVIO, o acompanhamento intensivo não traz benefícios em qualidade de vida comparado ao acompanhamento clínico padrão.

Várias diretrizes foram publicadas sobre este mesmo tema e nenhuma delas sugere o rastreio de doença metastática em mulheres com câncer de mama assintomáticas como pode ser visto na tabela publicada por Paulina e col. (2000)9 no anexo 2, o que corrobora os achados deste parecer técnico-científico.

Apesar das evidências, muitos médicos continuam recomendando cintilografia justificando que elas seriam úteis para comparações com cintilografias subsequentes quando seus pacientes desenvolvessem sintomas ou surgirem cintilografias anormais. Todavia é improvável que a cintilografia seja útil no estadio I pois poucos pacientes tardiamente convertem para uma cintilografia positiva e também porque estudos têm demonstrado que a detecção precoce não reduz a mortalidade e pode induzir a erros diagnósticos e terapêuticos devido à frequência significativa de exames falso-positivos.

**Recomendações de outras agências**

Em um PTC produzido pelo DECIT34 sobre o uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento dos cânceres de mama, não foi recomendado o uso desta tecnologia pelo SUS devido à escassez de evidências sobre acurácia e custo-benefício da tecnologia.

# Recomendações finais

### Implicações para prática

As evidências, até o presente, não sustentam o uso de rotina de exames de imagem como cintilografia ou PET CT, para o rastreamento de metástases ósseas em mulheres com câncer de mama assintomáticas no estadio I ou II.

### Implicações para pesquisa

São necessários novos estudos, de preferência com PET CT, que investiguem a efetividade e a custo-efetividade do rastreamento intensivo comparado ao padrão (exame físico e mamografia) de metástases ósseas assintomáticas na sobrevida, na qualidade de vida e na condução de intervenções preventivas de complicações consequentes da evolução de metástases ósseas como dor localizada na região da metástase, fratura patológica e compressão de medula espinhal.

# Revisão

Sugere-se uma atualização a cada dois anos deste parecer técnico-científico com o intuito de identificar evidências que investiguem se as mudanças tecnológicas para diagnóstico e tratamento do câncer de mama têm influenciado a sobrevida de pacientes com doença metastática assintomática.

# Referências

1. WHO. (Cited 2014 Ago 04). Available from: <URL:http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>
2. WHO, 2013. Global Health Estimates. (Cited 2014 Ago 04). Available from: <http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/>
3. INCA. (Citado 2014 Ago 04). Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
4. McNeil BJ, Polak JF. An update on the rationale for the use of bone scans in selected metastatic and primary bone tumors. In: Pauwels EKJ, Schutte, HE, Taconis WK, editors. Bone scintigraphy. Martinus Nijhof f Publishers. 1981:187-207.
5. Espinosa JC, Baamonde AG del A, Herrero FR, Martín EH. SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours. SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours 2012;14:505-11.
6. Tao L, Tao C, Wen X, Wei-Li Y, Jia L, Hui-Lin Y. A meta-analysis of 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with breast cancer. Skeletal Radiol 2011;40:523–531.
7. Sutcliffe R, Connock M, Shyangdan D, Court R, Kandala NB, Clarke A. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. Health Technol Assess 2013;17(42):1-296.
8. Loprinzi CL, Ravdin PM, De Laurentiis M. Do American Oncologists Know How to Use Prognostic Variables for Patients With Newly Diagnosed Primary Breast Cancer? J Clin Oncol 1994;12(7):1422-1426.
9. Paulina RM, Elena T, Ivan M, Laura C, Roldano F, Alessandro L, Del Turco RM. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. The Cochrane Library 2014;4.
10. Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging Breast Cancer. Radiol Clin N Am 2007;45:45–67.
11. Chu QD, Henderson A, Kim RH, Miller JK, Burton G, Ampil F, Li BDL. Should a Routine Metastatic Workup Be Performed for all Patients with Pathologic N2/N3 Breast Cancer? J Am Coll Surg April 2012;214(4):456-61.
12. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. The Breast 2012;21:112-123.
13. Huynh PT, Lemeshko SV, Mahoney MC, Newell MS, BaileyL, Barke LD. ACR Appropriateness Criteria Stage I Breast Carcinoma. J Am Coll Radiol 2012;9:463-467.
14. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Invasive breast cancer: NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2011;9(2):136-222.
15. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(Suppl 3): S1–S35.
16. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. [Ann Intern Med. 2009;151](http://www.annals.org/cgi/content/full/0000605-200908180-00136v1?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=PRISMA&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT#FN)(4):65-94.
18. [Malta M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Malta%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20549022), [Cardoso LO](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cardoso%20LO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20549022), [Bastos FI](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bastos%20FI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20549022), Magnanini MM, Silva CM. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. [Rev Saude Publica](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549022) 2010;44(3):559-65.
19. [Bossuyt PM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bossuyt%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12513067), [Reitsma JB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reitsma%20JB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12513067), [Bruns DE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bruns%20DE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12513067) et al. [Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Standards%20for%20Reporting%20of%20Diagnostic%20Accuracy%5BCorporate%20Author%5D). The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. [Ann Intern Med](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12513067) 2003;138(1):W1-12.
20. Temple LKF, Wang EEL, McLeod RS. Preventive health care, 1999 update:3. Follow-up after breast cancer. CMAJ 1999;161(8):1001-8.
21. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. CMAJ 2001;164(10):1439-44.
22. Groheux D, Moretti J, Baillet G, Espie M, Giacchetti S, Hindie E. Effect of 18F-FDG PET CT imaging in patients with clinical stage II and III breast cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 2008;71(3):695–704,
23. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA 1994;271(20): 1593–7.
24. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. JAMA 1994;271(20):1587–92.
25. Gerber FH, Goodreau JJ, Kirchner PT, Fouty WJ. Efficacy of preoperative andpostoperative bone scanning in the management of breast carcinoma. N Engl J Med 1977;297:300-3.
26. Coleman RE, Rubens RD, Fogelman I. Reappraisal of the baseline bone scan inbreast cancer. J Nucl Med 1988;29:1045-9.
27. Wikenheiser, KA; Silberstein, EB. Bone scintigraphy screening in stage I—I I breast cancer: Is it cost-effective? Cleve Clin J Med; 1996, 63:43-47.
28. Kasem AR, Desai A, Daniell S, Sinha P. Bone scan and liver ultrasound scan in the preoperative staging for primary breast cancer. The Breast Journal 2006;12(6):544e8.
29. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: Which asymptomatic patients to image and how. Br J Cancer 2009;101:1522e8.
30. [Gudgeon CA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gudgeon%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8619145)1, [Werner ID](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Werner%20ID%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8619145), [Dent DM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dent%20DM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8619145). A re-evaluation of isotope screening for skeletal metastases in node-negative breast cancer. [S Afr Med J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gudgeon+re-evaluation+of+isotope) 1996;86(2):166-9.
31. Coleman RE, Fogelman L, HabibollahiF, et al. Selection of Patients with Breast Cancer for Routine Follow-up Bone Scans. Clin Oncol 1990;2:328-332.
32. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006;12(20 Suppl): 62473s-9s.
33. Garami Z, Hascsi Z, Varga J, et al . The value of 18-FDG PET CT in early-stage breast cancer compared to traditionaldiagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designationand treatment plan. EJSO 2012;38:31-37.
34. DECIT-CGATS. Rapid HTA on the use of Positron Emission Tomography (PET) in the diagnosis, staging and re-staging of breast cancer. Brasilia: Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination (DECIT-CGATS); 2009.

# ANEXO I

**Resposta de co-autor do estudo de Roselli Del Turco**

Colin Muirhead

Para eu

22 Dez 2014

Dear Dra Vital,  
   
Thank you for your message.  Sadly Dr Pacini died some years ago.  I'm afraid that I do not know the other researchers involved in the 1994 JAMA paper.  I'm sorry that I can't be of further help.  
   
Best regards,  
Colin Muirhead

**Resposta de co-autor do estudo de GIVIO**

De: "Ivan Moschetti" <[ivan.moschetti@marionegri.it](mailto:ivan.moschetti@marionegri.it)>  
Para: "Flávia Maria Ribeiro Vital" <[fvital@fcv.org.br](mailto:fvital@fcv.org.br)>  
Enviadas: Quarta-feira, 17 de dezembro de 2014 9:56:37  
Assunto: Re: GIVIO study  
  
Dear Dr. Flàvia,  
  
I'm sorry but Liberati is prematurely dead few years ago.  
I'm not sure if there are some way to find the old documents about GIVIO trial, particularly the information that you need. I think that all this information are in paper format archived I don't know where.  
The only think I can do is to ask to Liberati's old private secretary if, by chance, she remember where GIVIO file are deposited.  
I will looking for asked documents  and I will tell you asap the results.  
  
Cheers  
  
Ivan Moschetti

# ANEXO II

Comparação de diretrizes sobre componentes para acompanhamento de pacientes com câncer de mama.

