

**AVALIAÇÃO DA APLICAÇÃO DO PET-CT DEDICADO
COM FDG-F-18 NO ESTADIAMENTO DOS LINFOMAS:
CONCORDÂNCIA COM MÉTODOS CONVENCIONAIS**

IRIS DO CARMO DA COSTA MARTINEZ

**Dissertação apresentada à Fundação Antonio
Prudente para obtenção do título de mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima

São Paulo

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Martinez, Iris do Carmo da Costa

Avaliação da aplicação do PET-CT dedicado com FDG-F-18 no estadiamento dos linfomas: concordância com métodos convencionais / Iris do Carmo da Costa Martinez – São Paulo, 2010.

71p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Descritores: 1. LINFOMA. 2. ESTADIAMENTO DE NEOPLASIAS.
3. PET SCAN. 4. TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE POSITRONS.

AGRADECIMENTOS E DEDICATÓRIAS

Agradeço e dedico primeiramente e acima de tudo a Deus, pelo dom da vida, sabedoria e oportunidade do conhecimento.

Agradeço e dedico à minha mãe, Maria José, pelo empenho para me oferecer a oportunidade do estudo, bem como pelo carinho, presença constante, apoio e os cuidados intensivos à Clara na minha ausência, fazendo os papéis de mãe e avó.

Agradeço e dedico à minha filha Clara, a qual dividiu e cedeu, sem eu sequer perguntá-la, tempo de dedicação e presença maternos do seu primeiro ano de vida ao desenvolvimento e concretização deste projeto;

Agradeço ao Dr. Eduardo Nóbrega, meu orientador, pela oportunidade de ampliar meu conhecimento, paciência e confiança. Tenho além de orientador, um amigo.

Agradeço à Dra. Ivone Torres e Dr. Marcelo Cavicchioli pelo auxílio na execução dos laudos dos exames e apoio. Considero-os não só colegas de trabalho, mas queridos amigos.

Agradeço às biomédicas Eugênia, Andréa, Regina, Vanessa, Juliana e Débora pela realização dos exames dos meus pacientes, muitas vezes saindo mais tarde da rotina, como, também, à equipe de enfermagem Léa e Rita.

Agradeço aos médicos do departamento de Oncologia Clínica pelo encaminhamento dos pacientes ao protocolo, especialmente aos Drs. Leila, Vladimir e Garles.

Agradeço a todos os meus pacientes que participaram do estudo. Espero que todos estejam bem e que eu possa, de alguma forma, ter contribuído de forma positiva ao tratamento. Sem vocês, não seria possível.

Enfim, agradeço e dedico mais esta vitória em minha vida a todos que dela tiveram alguma participação.

RESUMO

Martinez ICC. **Avaliação da aplicação do PET-CT dedicado com FDG-F-18 no estadiamento dos linfomas: concordância com métodos convencionais.** São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin são habitualmente estadiados através da associação do exame físico, exames de imagem, laboratoriais e biópsia de medula óssea (métodos convencionais). A Tomografia computadorizada (CT) dos diferentes segmentos corpóreos é o método de imagem mais utilizado para avaliar a extensão da doença. Com o recente advento do uso de imagens metabólicas do consumo celular de glicose com o FDG-F-18, associadas às imagens anatômicas da Tomografia por Raios X (PET-CT), tornou-se necessária a comparação deste método com os métodos convencionais na definição do estadiamento dos Linfomas, para o futuro entendimento do seu possível impacto no manejo destes pacientes. **Objetivos:** Avaliar a concordância estatística entre o PET-CT e os métodos convencionais na definição do estadiamento clínico (em estádios I a IV e em grupos de doenças localizada e avançada) dos pacientes com Linfomas, e, também, comparar os resultados quanto ao acometimento nodal, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodal, bem como, o número detectado de sítios de lesões. **Material e métodos:** 57 pacientes, 25 com LH e 32 com LNH, foram prospectivamente estadiados pelo PET-CT e métodos convencionais. Foram calculadas as concordâncias estatísticas entre os estadiamentos clínicos e os resultados dos métodos através da estatística *Kappa* e a comparação entre o número detectado de sítios de lesões foi feita através do teste de Wilcoxon. **Resultados:** Observou-se nos LH e LNH concordância estatística nos estádios I a IV. A adição de informações do PET-CT, resultaram em elevação do estadiamento em 24% dos LH e 37,5% nos LNH. Nas doenças localizadas e avançadas, observou-se concordância

estatística nos LH, não observada nos LNH. As diferenças resultaram da redução do estadiamento pelo PET-CT em relação ao CT. Observou-se concordância estatística quanto ao acometimento nodal e extra-nodal nos diferentes segmentos corpóreos principalmente, no sentido de exclusão da doença. As discordâncias observadas predominaram no segmento torácico nos LNH deveram-se, à detecção de doença pelo PET-CT nos linfonodos de tamanho habitual. No grupo de LH e LNH o PET-CT detectou maior número de sítios nodais de lesões, mas não foram encontradas diferenças quando comparados segmento corpóreo ou acometimento extra-nodal. **Conclusões:** Para os LH e LNH observa-se concordância estatística quando utilizamos PET-CT na definição dos estadiamentos clínicos de I a IV e para a detecção do acometimento extra-nodal e acometimento nodal por segmento corpóreo. Nos LH observa-se concordância nos grupos de doenças localizada e avançada, que não é observada nos LNH. Nos LH e LNH o PET-CT detectou maior número de sítios nodais e elevou o estadiamento clínico em mais de um terço dos pacientes com LNH e em cerca de um quarto dos pacientes com LH.

SUMMARY

Martinez ICC. **[Evaluation of the use of dedicated ^{18}F -FDG PET CT to stage lymphomas: comparison with conventional methods]**. São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Hodgkin and non-Hodgkin Lymphomas are usually staged with an association of physical, image and laboratory examinations and bone marrow biopsy (conventional methods). Computed Tomography (CT) is the most widely imaging method used to measure the extent of disease. With the recent advent of metabolic imaging with the ^{18}F -FDG in association with anatomical images of CT (PET-CT), became necessary to compare this method with the conventional methods in the definition of staging of Lymphomas, to the future understanding of the clinical impact in these patients. **Purpose:** Evaluate the statistical agreement between the PET-CT and conventional methods in definition of clinical staging (stages I to IV) and groups of localized and advanced disease and also compare the results in the detection of nodal and extra nodal sites and lesion number. **Material and methods:** 57 patients, 25 with HL and 32 with NHL, were prospectively staged with PET-CT and conventional methods. Statistical agreement was calculated with Kappa method and the comparison between the number of lesions sites detected with the Wilcoxon test. **Results:** Statistical agreement was noted to clinical stages I to IV in LH and LNH, and additional information of PET-CT predominantly resulted in elevation of the staging in HL (24%) and NHL (37.5%). Statistical agreement was present in HL, regarding advanced and localized disease, but it was not observed in NHL. Disagreements were related to the reduction of staging by PET-CT compared to CT. There was statistical agreement regarding the nodal and extra-nodal disease detection, especially in sense of exclusion of the disease. Disagreements were observed principally on the thoracic segment, due to the PET-CT detection of disease in lymph nodes of usual size. Considering the group of HL and NHL,

PET-CT detected a larger number of nodal lesions sites than CT, but no differences were found regarding body segments or extra- nodal sites.

Conclusions: Statistical agreement is observed to HL and NHL when PET-CT is used to define clinical stages I – IV and to detect segmental nodal and extra-nodal disease. Statistical agreement is also observed in groups of localized and advanced disease of HL and is not seen in NHL. In HL and NHL PET-CT detected larger number of nodal lesion sites and also upstaged more than one third of patients with NHL and a quarter of the patients with HL.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das características demográficas e clínicas dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	27
Tabela 2	Distribuição das características demográficas e clínicas dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	28
Tabela 3	Distribuição dos resultados e as respectivas concordâncias entre os métodos PET-CT e CT quanto aos acometimentos nodal, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodal dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	30
Tabela 4	Distribuição dos resultados e as respectivas concordâncias entre PET-CT e CT quanto aos acometimentos nodal, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodal dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	30
Tabela 5	Distribuição do número médio de sítios de acometimento nodais, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodais detectados pelo PET-CT e CT e suas comparações nos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	33
Tabela 6	Distribuição do número médio de sítios de acometimento nodais, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodais detectados pelo PET-CT e CT e suas comparações nos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	33
Tabela 7	Distribuição dos resultados e as respectivas concordâncias entre os PET-CT e biópsia da medula óssea quanto ao acometimento medular dos pacientes com LH e LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	35

Tabela 8	Distribuição dos estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT, CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	35
Tabela 9	Distribuição dos estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT, CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	36
Tabela 10	Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT e CT dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	37
Tabela 11	Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT e CT dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	37
Tabela 12	Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	39
Tabela 13	Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	39
Tabela 14	Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	41
Tabela 15	Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	43
Tabela 16	Distribuição dos estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT, CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	43

Tabela 17	Distribuição dos estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT, CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	44
Tabela 18	Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT e CT dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	44
Tabela 19	Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT e CT dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	45
Tabela 20	Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	45
Tabela 21	Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	46
Tabela 22	Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	47
Tabela 23	Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

FDG-F-18	2-fluoro-2-deoxiglicose-F-18
Kv	Kilovoltagem
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma não Hodgkin
RM	Ressonância Magnética
CT	Tomografia Computadorizada por Raios X
PET-CT	Tomografias por Emissão de Pósitrons e Computadorizada por Raios X
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo Primário	12
2.2	Objetivo Secundário	12
3	MÉTODOS	13
3.1	Casuística	13
3.2	Recrutamento dos pacientes	14
3.3	Protocolo de imagens do PET-CT	17
3.4	Análise das imagens do PET-CT	18
3.5	Análise das imagens do CT	19
3.6	Realização e análise da biópsia de medula óssea	20
3.7	Padrão de Referência	20
3.8	Crerérios para encerramento e interrupção da pesquisa	22
3.9	Análise estatística	22
3.10	Questões éticas	25
4	RESULTADOS	26
5	DISCUSSÃO	48
6	CONCLUSÕES	63
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

ANEXOS

Anexo 1 Classificação de *Ann Arbor* modificada

Anexo 2 Carta de aprovação do Comitê Ética em Pesquisa

Anexo 3 Termo de consentimento

Anexo 4 Ficha de dados da pesquisadora

Anexo 5 Ficha de dados do radiologista

Anexo 6 Ficha de dados do médico nuclear

1 INTRODUÇÃO

Os Linfomas constituem um grupo de doenças hematológicas malignas que acometem o sistema linfático humano. O sistema linfático é uma parte do sistema imunológico e é constituído por órgãos e tecidos que incluem os linfonodos, a medula óssea, o timo, o baço, as amígdalas e, ainda, diversos sítios de tecidos linfóides, como os presentes no trato gastrointestinal (Leukemia & Lymphoma Society 2009; Ministério da Saúde 2009).

Os Linfomas incluem os tipos Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH) e, embora, representem menos que 8% de todas as doenças malignas, sua incidência vem aumentando entre 3 a 5% ao ano (SEGALL 2001).

No ano de 2009, estimaram-se que mais de seiscentas mil pessoas no mundo apresentavam o diagnóstico de Linfoma, considerando-se os pacientes recém diagnosticados, os já em tratamento e aqueles em remissão. Entre estes, aproximadamente quatrocentos e cinquenta mil corresponderiam aos não Hodgkin e cento e cinquenta mil aos de Hodgkin. Nos Estados Unidos estimaram-se, em 2009, sessenta e cinco mil casos novos de LNH e dez mil de LH (Leukemia & Lymphoma Society 2009). No Brasil, neste ano, estimaram-se dez mil casos novos de LNH e três mil de LH (Ministério da Saúde 2009).

Os LH e LNH são considerados entidades clínicas diferentes e independentes devido a um conjunto de características como a origem da célula, aspectos histológicos, aspectos imunoistoquímicos, peculiaridades clínicas e epidemiológicas, defeitos genéticos e moleculares e a co-participação de agentes, como alguns vírus e bactérias (CHIATTONE 2008).

Os LH apresentam uma característica específica, que os diferenciam de outros Linfomas, que é a presença das células de *Reed-Sternberg*.

Os LNH constituem um grupo heterogêneo de doença e distribuem-se em diversos subtipos que são diferenciados por características específicas das células malignas, geralmente, estabelecidas a partir de estudos imunoistoquímicos.

Os LNH são classificados em dois grupos, de acordo com a velocidade de crescimento do tumor. São eles, os Linfomas agressivos, que constituem a maioria, 60% dos casos, e os Linfomas indolentes, que correspondem aos restantes 40% (Leukemia & Lymphoma Society 2009).

Os Linfomas, principalmente os LH e LNH agressivos, mesmo em estádios avançados ou doença recorrente, são potencialmente curáveis com as modalidades terapêuticas atualmente disponíveis (VIGIL et al. 2006).

O prognóstico e a sobrevida dos pacientes com Linfomas dependem de fatores que são o subtipo histológico, a resposta à terapia e, fundamentalmente, do estabelecimento preciso do estágio clínico da doença após o diagnóstico, para que se possa escolher o mais adequado e eficiente esquema terapêutico (VIGIL et al. 2006).

O estadiamento dos Linfomas é feito pelas classificações de *Ann Arbor* (CARBONE et al. 1971) ou *Ann Arbor* modificada (LISTER et al. 1989) que se baseiam na detecção da extensão do envolvimento da doença, através do estabelecimento do número de sítios linfóides de envolvimento, tipos de envolvimento (nodal e/ou extra-nodal) e distribuição do envolvimento da doença (acima e/ou abaixo do diafragma

Através destas classificações são estabelecidos quatro estádios clínicos da doença denominados como estádios I, II, III e IV, progressivamente, conforme é detectada a extensão do envolvimento linfóide e de acometimento dos órgãos.

Aos estádios clínicos I, II, III e IV são incorporados sob a sigla "A" na ausência de sintomas e sinais clínicos, como febre, sudorese e perda de peso significativa, ou sob a sigla B, na sua presença. A existência de lesão volumosa, com mais de 100 mm de diâmetro denominada *Bulky*, também, deve ser acrescentada quando presente.

A associação do exame físico, exames laboratoriais de rotina, biópsia de medula óssea e exames de imagem é a base para o estadiamento convencional dos Linfomas (SPECHT 2007).

Para se definir o estágio clínico são empregados métodos de imagem, entre eles o Raio-X do tórax, a Tomografia Computadorizada por Raios X (CT), a Ressonância Magnética (RM), a Cintilografia com Gálio-67, a Cintilografia Óssea, a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) (GDEEDO et al. 1997) e, mais recentemente, a Tomografia por Emissão de

Pósitrons acoplada à Tomografia Computadorizada por Raios X (PET-CT) (BEYER et al. 2000).

A Tomografia computadorizada é o método de imagem anatômico mais utilizado para a definição do estágio clínico dos pacientes com Linfomas e procura a caracterização e a localização dos sítios de acometimento da doença e, ainda, as eventuais modificações durante e após a terapia (LU 2005).

Pelo ponto de vista da Tomografia computadorizada, o estadiamento ou a avaliação da extensão do acometimento da doença fundamentam-se em critérios anatômicos que se relacionam à topografia, distribuição, aumento de tamanho e alteração da forma das estruturas, bem como, pelo aumento do realce pelo contraste endovenoso nas lesões, o que indica aumento da vascularização tumoral.

A Tomografia computadorizada, apesar de amplamente disponível em nosso meio, apresenta limitações na caracterização e detecção das alterações patológicas, marcadamente, quando as estruturas acometidas ainda apresentam-se com tamanho normal ou a forma encontra-se preservada, o que resulta em redução da sensibilidade do método, quando o mesmo é considerado para o estadiamento da doença (GDEEDO et al. 1997).

Da mesma forma, observa-se que a sensibilidade da Tomografia computadorizada, também, é limitada quando se procura detectar doença em pequenos focos de tumor e determinar o envolvimento do baço (TATSUMI et al. 2005).

A Ressonância Magnética, mesmo a de corpo total, não é usada para o estadiamento dos Linfomas, pois os estudos comparativos não demonstraram diferenças significativas na acurácia diagnóstica ou, ainda, qualquer eventual alteração do estadiamento quando a compararam com a Tomografia Computadorizada (TOMURA et al. 1998; WYTTEBACH et al. 1998; BRENNAN et al 2005; SCHIMIDT et al. 2006).

A Cintilografia com Gálio-67 é um método de imagem funcional com a característica de permitir a observação da captação do material radioativo pelas lesões ativas e apresenta, ainda, utilidade na avaliação da extensão da doença e da resposta à terapia, porém, é hoje considerado um método com limitações, devido a pobre qualidade da imagem e baixa sensibilidade para detectar lesões pequenas e infra-diafragmáticas (TATSUMI et al. 2005), sendo, assim, inferior à Tomografia computadorizada para o estadiamento dos Linfomas não tratados (HA et al. 2000; BAR-SHALOM et al. 2001).

A Tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 2-fluoro-2-deoxiglicose-F-18 (FDG-F-18) é uma ferramenta com utilidade comprovada no manejo das doenças malignas, incluindo-se os Linfomas. É um método de imagem não-invasivo, qualitativo e quantitativo e que permite visualizar processos bioquímicos, fisiológicos e biológicos in vivo. Baseia-se no fato de que as células malignas apresentam aumento concentração e do metabolismo da glicose quando comparada às células normais (PHELPS 2000; JUWEID e CHESON 2006).

O FDG-F-18 é uma molécula análoga à glicose e que é igualmente transportada para o interior das células, entretanto, diferentemente da

glicose, após sofrer a fosforilação pela hexoquinase, não segue a via glicolítica normal e permanece retida dentro da célula como FDG-6-fosfato, com a subsequente defosforilação ocorrendo lentamente (HONG et al. 2003).

A molécula FDG é marcada com o isótopo radioativo Flúor-18 possibilitando, então, através da Tomografia por Emissão de Pósitrons, a detecção de células tumorais com aumento do metabolismo de glicose e da concentração do FDG-F-18. O PET é considerado o método de imagem molecular mais disponível, sensível e específico até o presente (PRICE e JONES 2005).

Algumas limitações do PET devem ser consideradas na avaliação dos tumores; uma delas é uma é de ordem biológica, pois podem existir relativas dificuldades para se diferenciar atividade metabólica tumoral de atividade inflamatória em vigência de infecções, devido a estas, também, poderem incorporar o FDG-F-18, e outra originária da ausência de marcadores anatômicos precisos para a localização das lesões, quando o PET é realizado isoladamente (FRIEDBERG e CHEGAZI 2003; BURTON et al. 2004).

No intuito de solucionar as limitações decorrentes da falta de localização anatômica, recentemente, foi introduzido na prática médica um equipamento combinado que associa em um mesmo aparelho dois módulos, um para gerar imagens metabólicas do PET e outro para gerar as imagens anatômicas do CT, permitindo, assim, em um mesmo estudo (PET-CT), a

associação das duas imagens (BEYER et al. 2000; TOWNSEND 2001; TOWNSEND e BEYER 2002).

Através desta abordagem foi possível melhorar a definição da posição anatômica das anormalidades metabólicas identificadas pelo PET e, por outro lado, melhor avaliar a atividade metabólica de alterações morfológicas observadas pelo CT (PHELPS 2000; ALESSIO et al. 2004; VON SCHULTESS et al. 2006).

O papel do PET com FDG-F-18, isoladamente e sem o acoplamento do CT, já foi avaliado nos Linfomas por diversos estudos, embora, inicialmente, nestes trabalhos o foco principal tenha sido voltado para a validação da acurácia diagnóstica do método e não para o impacto dos resultados na definição do estadiamento clínico, bem como das possíveis implicações no manejo clínico dos pacientes com Linfomas, quando comparados aos métodos convencionais.

Nos estudos voltados à comparação do PET com FDG-F-18 com o CT e a Cintilografia com Gálio-67, o PET foi considerado superior na detecção e avaliação do envolvimento nodal dos Linfomas (MOOG et al. 1997; BUCHMANN et al. 2001b; KOSTAKOGLU et al. 2002; RINI et al. 2002; BAR-SHALOM et al. 2003). O PET, ainda, apresentou melhor relação custo-efetividade na definição do estágio clínico da doença quando comparado ao CT (HOH et al. 1997) demonstrando-se, também, ser útil na diferenciação entre os tumores residuais viáveis e os tecidos fibróticos inativos após a terapia (BUCHMANN et al. 2001b; HUTCHINGS et al. 2005).

Diversos estudos demonstraram que, na maioria dos Linfomas, há correlação entre as taxas do aumento da concentração do FDG-F-18 nas lesões com os graus de malignidade e atividade proliferativa presentes histologicamente (HUTCHINGS et al. 2006b; SCHÖDER et al 2005).

Os LH e LNH agressivos, principalmente os Linfomas difusos de grandes células B, são geralmente ávidos pelo FDG-F-18 (BUCHMANN et al. 2000; BURTON et al. 2004; HUTCHINGS et al. 2004; HUTCHINGS et al. 2006a) enquanto os LNH indolentes apresentam variável avidéz (JERUSALEM et al. 2001; WOHRER et al. 2006). Há, ainda, a referência de que o PET com FDG-F-18 é mais sensível para os Linfomas de células B que para os de células T (ELSTROM et al. 2003).

Existem diversos estudos que compararam a sensibilidade, especificidade, os valores preditivos positivos e negativos entre o PET com FDG-F-18 e o CT nos Linfomas.

As conclusões gerais indicam que nos LH e LNH agressivos, o PET apresenta-se com maior acurácia para o diagnóstico de doenças nodal e extra-nodal que o CT, resultando, portanto, em potencial impacto sobre o estadiamento (JERUSALEM et al. 2001; BUCHMANN et al. 2001a; HUTCHINGS et al. 2004, PELOSI et al. 2008b). Já nos LNH indolentes há uma considerável variação de achados nas referências sobre a sensibilidade e especificidade do PET (WOHRER et al. 2006; JERUSALEM e BEGUIN 2002).

Poucos estudos compararam diretamente os diferentes estádios clínicos I, II, III e IV, bem como os grupos com doenças localizada (estádios I

e II) e avançada (estádios III e IV) estabelecidos pelo PET com FDG-F-18 e CT e, tampouco, avaliaram o impacto da alteração do estágio clínico pelo PET em relação aos métodos convencionais.

Em geral, com o uso do PET com FDG-F-18 para se determinar o estadiamento, observam-se, mais frequentemente, mudanças para os estádios mais elevados (supra-estadiamento) que para os estádios menores (infra-estadiamento), assim, é possível alterar o estágio clínico dos pacientes com LNH agressivos e LH em 10 a 40 % dos casos e, em aproximadamente, metade é possível modificar a estratégia de terapia (SCHIEPERS et al. 2003).

Nos casos dos LNH indolentes, como os Linfomas foliculares, o PET com FDG-F-18 pode mostrar-se útil na determinação da extensão da doença, distinguindo pacientes com doença localizada de disseminada, poupando-se radioterapia desnecessária em 10 a 20 % dos casos com doença localizada e infra-estadiados pelo CT e que são supra-estadiados pelo PET (ISASI et al. 2005).

Recentemente, um estudo nacional procurou avaliar o estadiamento de pacientes com LH utilizando-se o PET com FDG-F-18 e os métodos convencionais. Neste estudo, a sensibilidade do PET foi superior a do CT na detecção do acometimento de sítios nodais e extra-nodais e o acréscimo dos resultados do PET supra-estadiou 20%, infra-estadiou 11% e alterou a proposta do regime terapêutico em 15% dos pacientes (CERCI et al. 2009).

Existem, ainda, questões sobre o papel do PET-CT com FDG-F-18 nos Linfomas para serem respondidas e elas envolvem a capacidade do

PET-CT, em uma única sessão de exame, substituir o CT dos diferentes segmentos corpóreos, e qual seria o impacto das alterações do estadiamento observadas sobre a terapia, já que nem sempre a mudança de estágio clínico implica em alteração de esquema terapêutico, apesar de existirem implicações sobre o prognóstico.

Já existem estudos que compararam técnicas de exame de PET-CT com baixa e alta dose de Kilovoltagem (Kv) dos Raios-X e com e sem contraste venoso e que não mostraram existir diferenças significativas entre os estádios clínicos estabelecidos nos pacientes com Linfomas com estas variações de técnicas, bem como, entre os resultados obtidos quanto ao acometimento de sítios nodais e extra nodais (HERNANDEZ-MARAVAR et al. 2006).

Ressalta-se, porém, que os dados obtidos devem ser cautelosamente avaliados na dependência da população estudada, já que em pacientes com estádios avançados o impacto do acréscimo dos resultados do PET com FDG-F-18 sobre o estadiamento é menor (HICKS et al. 2005).

Há, também, estudos que compararam o PET isolado, o PET-CT dedicado e o CT no estadiamento dos pacientes com Linfomas e que demonstraram a melhora da acurácia diagnóstica e redução da taxas de falsos positivos e negativos do PET-CT sobre o PET isolado e o CT (HANY et al 2002; SCHAEFER et al. 2004; HUTCHINGS et al. 2004, PELOSI et al. 2008a).

Já existem dados na literatura que procuraram comparar os resultados da detecção do envolvimento da medula óssea através do PET-

CT com FDG-F-18 em relação à biópsia e neles são encontradas sensibilidades semelhantes ou, em alguns casos, superiores (BUCHMANN et al. 2001; CARR et al. 1998; PAKOS et al. 2005; SCHAEFER et al 2007, PELOSI et al. 2008a), entretanto, neste âmbito, os estudos ainda são poucos para conclusões sobre a aplicabilidade do método para este fim.

A realização deste estudo objetivou, inicialmente, o conhecimento e o aprendizado sobre a aplicação do PET-CT dedicado com FDG-F-18 na definição do estadiamento clínico dos Linfomas, comparando-o com o estabelecido pelos métodos convencionais, dentro do universo de uma instituição multidisciplinar de referência em oncologia, onde as condutas e o constante atendimento reprodutivo e protocolar pudessem reduzir as possíveis variáveis de influência, obtendo-se, assim, uma fonte confiável de dados para o desenvolvimento de um segundo estudo, já em andamento, em que será, então, abordado o impacto da alteração do estadiamento proporcionado pelo PET sobre a estratégia terapêutica e prognóstico dos pacientes com Linfomas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a concordância estatística entre PET-CT dedicado com FDG-F-18 e métodos convencionais na definição dos estádios clínicos I, II, III e IV e dos grupos de doenças localizada (estádios I e II) e avançada (estádios III e IV) nos pacientes com Linfomas.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIOS

Avaliar a concordância estatística entre os resultados e comparar o número de sítios de acometimento da doença, nodais, considerando-se os diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodais, detectados pelo PET-CT com FDG-F-18 e CT nos pacientes com Linfomas.

3 MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Tratou-se de estudo prospectivo, não randomizado e unicêntrico que foi desenvolvido no Hospital AC Camargo com a participação dos departamentos de Imagem e Oncologia Clínica e com a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (Anexo 2).

Participaram do estudo pacientes com o diagnóstico histopatológico de LH e LNH de qualquer tipo histológico que foram encaminhados ao Hospital AC Camargo para tratamento.

Foram incluídos os pacientes com Linfomas recém diagnosticados e não submetidos a qualquer modalidade de tratamento e pacientes com diagnóstico de recidiva, independentemente do intervalo livre de doença e da modalidade prévia de tratamento.

Foram excluídos gestantes, pacientes portadores de infecção conhecida pelo vírus HIV e história de outra doença maligna conhecida e não tratada.

3.1.1 Amostra

O cálculo do tamanho da amostra baseou-se no estudo de HERNANDEZ-MARAVÉ et. al. (2006). Neste estudo não foram analisados separadamente os Linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Considerando todos

os pacientes, as concordâncias entre os diversos métodos (estatística Kappa) variaram de 0,54 a 0,92. Assumindo $\alpha = 5\%$ e poder de 90%, estimou-se que eram necessários, 64 pacientes, 32 com LH e 32 com LNH.

3.2 RECRUTAMENTO DOS PACIENTES

Os pacientes com o diagnóstico de LH ou LNH que estavam em estadiamento ou reestadiamento pela classificação de Ann Arbor modificada (Anexo 1) utilizando-se os diferentes métodos convencionais (Tomografia computadorizada, Ressonância magnética, Cintilografia com Gálio-67, biópsia de medula óssea da crista ilíaca e outros) e que iniciariam o tratamento no Hospital AC Camargo foram encaminhados pelos onco-hematologistas do departamento de Oncologia Clínica ao setor de Medicina Nuclear do departamento de Imagem para a realização do PET-CT com FDG-F-18 antes de iniciar a quimioterapia.

Na recepção do departamento de Oncologia clínica foram disponibilizados cartões elaborados pela pesquisadora que eram retirados pelos pacientes encaminhados e candidatos à participação no estudo pelos oncologistas. Estes cartões continham os nomes da pesquisadora e do responsável pelo estudo na instituição e seus respectivos telefones para contacto, tanto do setor de Medicina Nuclear do departamento de Imagem quanto os pessoais, para que fossem orientados quanto à data e horário da entrevista a serem marcados.

No setor de Medicina Nuclear os pacientes encaminhados e candidatos à participação no estudo, em dia e horário marcados em contacto prévio, eram submetidos à entrevista clínica. A duração da entrevista clínica foi estimada em 30 a 45 minutos por paciente e este tempo deveria ser o disponibilizado pelo paciente para a realização da mesma.

No dia do agendamento, foi recomendado aos pacientes que trouxessem para a entrevista clínica os resultados de todos os exames relativos à doença já realizados (CT, RM, Cintilografias, exames laboratoriais sanguíneos de rotina, biópsias e outros). Caso o paciente não trouxesse os exames no dia da entrevista seria marcada nova entrevista em no máximo uma semana.

Os pacientes candidatos à participação no estudo deveriam ter as Tomografias computadorizadas dos principais segmentos corpóreos (cervical, tórax, abdome e pelve), neste Hospital ou fora dele, e a biópsia de medula óssea da crista ilíaca já realizadas ou a serem realizadas. O intervalo de tempo máximo aceito entre a realização destes exames e o PET-CT foi de 30 dias.

No dia da entrevista, os pacientes foram informados sobre o estudo e avaliados quanto a elegibilidade para a participação. Aos pacientes participantes foram apresentados o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3) que, após concordância, foi assinado.

Durante a entrevista uma ficha de registro sobre dados (Anexo 4) relativos ao paciente e à doença (epidemiológicos, resultado da biópsia que confirmou o diagnóstico), foi preenchida pela pesquisadora e

complementada, quando necessário, com informações do prontuário. Posteriormente, nesta ficha, foram adicionados os dados referentes aos resultados das análises dos exames de PET-CT, das Tomografias computadorizadas dos diferentes segmentos corpóreos, conforme os anexos IV e V, e da biópsia de medula óssea e estabelecidos os estádios clínicos de acordo com a Classificação de *Ann Arbor* modificada (Anexo 1) pelo PET-CT, CT e padrão referencial com o auxílio de um onco-hematologista.

Os pacientes participantes do estudo tiveram a data e horário dos exames de PET-CT agendados durante a entrevista clínica realizada pela pesquisadora e deveriam ser o mais breve possível de forma a não interferir na programação do tratamento. Entretanto, ressaltou-se que o fornecimento do FDG-F-18 é feito pelo IPEN e está sujeito a problemas referentes à produção e transporte alterando o horário previsto da entrega do material na instituição e, conseqüentemente, a data e horário do exame de PET-CT marcados poderiam sofrer alterações e os pacientes seriam comunicados imediatamente de possível atraso na data e/ou horário do exame.

Os resultados dos exames foram liberados na forma de laudo escrito e poderiam ser retirados pelos pacientes em cinco dias úteis após a realização.

3.3 PROTOCOLO DE IMAGENS DO PET-CT

Todos os exames de PET-CT foram realizados no setor de Medicina Nuclear do departamento de Imagem do Hospital AC Camargo e sempre interpretados pelos mesmos especialistas envolvidos.

Todos os exames foram realizados no equipamento PET-CT GEMINI Philips.

Os pacientes apresentaram-se em jejum de 6 horas para a realização do exame e foram orientados para evitar atividade física e falar excessivamente antes e após a injeção do FDG-F-18. A glicemia capilar foi verificada antes da injeção venosa do FDG-F-18 com o aparelho Medisense Optium e esta deveria apresentar valor menor do que 200mg/dl.

A obtenção das imagens do PET-CT foi feita cerca de 90 minutos após a injeção venosa do 18F-FDG na dose de 0,154mCi/kg.

O exame iniciou-se pela aquisição do CT sem contraste com os seguintes parâmetros: 140 Kv, 80 mAS, 0.5 s por rotação, espessura do colimador de 2 x 5 mm, secção de corte de 5mm, intervalo de reconstrução de 3 mm seguida da aquisição do PET, na mesma posição, com 3 minutos por *bed position*, englobando desde o segmento cefálico até, aproximadamente, o terço médio das coxas. As imagens do PET foram reconstruídas pela aplicação do algoritmo de correção de atenuação baseada no CT.

Os pacientes foram posicionados durante a obtenção das imagens de PET e CT com os braços para baixo.

As imagens obtidas dos exames de cada paciente foram arquivadas no setor de Medicina Nuclear em discos compactos, conforme rotina do setor.

3.4 ANÁLISE DAS IMAGENS DE PET-CT

As imagens de PET-CT foram avaliadas, independentemente, por dois médicos nucleares experientes que desconheciam o estágio clínico da doença estabelecido pelos métodos convencionais.

Os critérios para a interpretação dos estudos de PET-CT incluíram áreas de concentração anômala do FDG-F-18 e as análises foram qualitativa (visual) e quantitativa através da medida dos valores de concentração padrão do FDG-F-18 (SUV) nas áreas anômalas encontradas.

Foi, ainda, preenchida, uma ficha de dados (Anexo 6), para cada paciente, que listava diferentes sítios nodais, incluindo-se as principais cadeias linfonodais e regiões de tecidos linfóides, nos principais segmentos corpóreos, e sítios extra-nodais que deveriam ser classificados, pelo PET-CT, quanto ao acometimento pela doença como positivo, negativo ou indeterminado. Os casos classificados como indeterminados pelos médicos nucleares foram interpretados para a finalidade de estadiamento como negativos.

A pesquisadora do estudo comparou os resultados dos dados dos exames de PET-CT elaborados pelos médicos nucleares e, caso fossem

discordantes, a conclusão final foi feita em conjunto pelos dois médicos nucleares e a pesquisadora e o laudo final e escrito do exame foi elaborado.

A partir da verificação das regiões acometidas e da avaliação da extensão do envolvimento da doença, com o auxílio de um onco-hematologista, o estágio clínico foi estabelecido, exclusivamente, pelo PET-CT, desconsiderando-se as análises da medula óssea pelo método e pela biópsia da medula óssea.

3.5 ANÁLISE DAS IMAGENS DO CT

Todos os exames de CT (cervical, tórax, abdome e pelve), realizados neste Hospital ou fora dele, foram reavaliados por dois médicos radiologistas experientes que desconheciam o estadiamento da doença estabelecido pelo PET-CT.

Os exames de CT deveriam apresentar cortes de pelo menos 7 mm e o uso de contrastes venoso e/ou oral quando possíveis para a análise. Os critérios para a interpretação dos estudos de CT foram os critérios radiológicos que se baseia no aumento do tamanho dos linfonodos (menor diâmetro com mais do que 10 mm), presença se necrose central em linfonodos (mesmo com o menor diâmetro menor do que 10 mm), alteração da forma e/ou textura dos órgãos ou estruturas e presença de lesões espaço-ocupantes.

Foi, ainda, preenchida uma ficha de dados (Anexo 5), para cada paciente, que listava diferentes sítios nodais, incluindo-se as principais

cadeias linfonodais e regiões de tecidos linfóides, nos principais segmentos corpóreos, e extra-nodais e que deveriam ser classificados, pelo CT, quanto ao acometimento pela doença como positivo, negativo ou indeterminado. Os casos classificados como indeterminados pelos médicos radiologistas foram interpretados para a finalidade de estadiamento como negativos.

A pesquisadora do estudo comparou os resultados dos dados dos exames do CT elaborados pelos médicos radiologistas e, caso fossem discordantes, a conclusão final foi feita em conjunto pelos dois médicos radiologistas e a pesquisadora.

A partir da verificação das regiões acometidas e da avaliação da extensão do envolvimento da doença, com o auxílio de um onco-hematologista, o estágio clínico foi estabelecido, exclusivamente, pelo CT, desconsiderando-se a da medula óssea pela biópsia da medula óssea.

3.6 REALIZAÇÃO E ANÁLISE DA BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA

As biópsias de medula óssea da crista ilíaca uni ou bilateral foram feitas pelos Oncologistas clínicos e as análises pelo Departamento de Anatomia Patológica do Hospital AC Camargo.

3.7 PADRÃO DE REFERÊNCIA

Sabe-se que o padrão ouro de referência para a confirmação da extensão do envolvimento doença é a comprovação histológica através de

biópsia de todas as áreas suspeitas, no entanto, esta conduta é de limitada aplicabilidade na rotina clínica. Por isso, o estadiamento da doença geralmente aceito e utilizado como padrão referencial para a instituição do tratamento dos Linfomas é o estadiamento baseado, geralmente, na somatória dos resultados de todos os exames que o paciente tenha realizado e disponíveis para o onco-hematologista após o diagnóstico, incluindo-se os de imagem (CT dos principais segmentos corpóreos, RM, Cintilografia com Gálio-67, PET ou PET-CT com FDG-F-18 e outros), laboratoriais sanguíneos de rotina (contagem de leucócitos, creatinina, uréia, testes de função hepática, B2microglobulina e sorologias virais), endoscopias, biópsia de medula óssea da crista ilíaca, outras biópsias e testes diagnósticos quando clinicamente necessários associados com a história clínica e exame físico. Em estudos, principalmente nos de coleta retrospectiva, geralmente, o padrão de referência é estabelecido e validado através da comparação dos exames iniciais com os subsequentes (avaliação de resposta) e do seguimento clínico do paciente, o que permite a elucidação dos resultados discordantes entre os diferentes métodos. Entretanto, esta situação não traduz a rotina do onco-hematologista que precisa definir o estadiamento inicial dos pacientes.

Desta forma, o padrão referencial que foi utilizado no estudo foi o estadiamento pela classificação de *Ann Arbor* modificada estabelecido pela somatória dos resultados dos métodos diagnósticos disponíveis para o onco-hematologista previamente ao início da terapia e que incluíssem, para todos os pacientes, Tomografias computadorizadas dos principais segmentos

corpóreos (cervical, tórax, abdome e pelve) e PET-CT com FDG-F-18 associados aos resultados da biópsia de medula óssea da crista ilíaca e a outros testes diagnósticos, como endoscopia digestiva alta, como nos casos de Linfomas gástricos, quando clinicamente necessários (associação de métodos).

3.8 CRITÉRIOS PARA ENCERRAMENTO E INTERRUPTÃO DA PESQUISA

O encerramento da pesquisa vinculou-se ao alcance do número de pacientes estatisticamente previsto.

Os critérios previstos aplicados para a interrupção da pesquisa e exclusão da participação do paciente elegido incluíram a possibilidade de algum atraso na realização do exame que pudesse interferir no tratamento como a interrupção prolongada no fornecimento de FDG-F-18 pelo IPEN, danos irreparáveis ou manutenção prolongada do equipamento de PET-CT.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste estatístico utilizado para avaliar as concordâncias entre os estádios clínicos estabelecidos pelo PET-CT com FDG-F-18 e pelos métodos convencionais foi o *Kappa*, a um nível de significância de 5 %. Neste teste, para a hipótese testada, se o índice *Kappa* é igual a zero, tem-se que a concordância é nula; se ele é maior que zero, a concordância é

maior que o acaso. Ao obter-se um valor de $p < 0,05$ e se a medida de concordância for maior que zero, tem-se que existe alguma concordância, não indicando, porém, que a concordância seja alta. Os valores do índice *Kappa* apontam o grau de concordância, quanto mais próximo de zero, menor a concordância e quanto mais próximo de um, maior a concordância. Assim, a medida *Kappa* tem o valor máximo o de um (total concordância) e os menores valores próximos ou abaixo de zero (nenhuma concordância). A interpretação adotada para os valores do índice de *Kappa* obtidos foi a de LANDIS e KOCH (1977) que é a seguinte:

Valores de <i>Kappa</i>	Interpretação
<0	Sem concordância
0-0.19	Concordância pobre
0.20-0.39	Concordância fraca
0.40-0.59	Concordância moderada
0.60-0.79	Forte concordância
0.80-1.00	Concordância quase perfeita

As análises estatísticas foram feitas separadamente para os LH e LNH.

Os dados obtidos foram analisados através das estatísticas descritiva e inferencial. Através da estatística descritiva, os dados foram avaliados segundo variáveis qualitativas, apresentadas em frequências absolutas (n) e relativas (%), e variáveis quantitativas, utilizando-se como medidas resumos a média e o mínimo e máximo para apontar a variabilidade. Através da estatística inferencial foram analisadas as seguintes concordâncias:

- a) entre os estádios clínicos (I, II, III, IV) dos pacientes, de acordo com a classificação de *Ann Arbor* modificada, estabelecidos pelos métodos PET-CT e CT entre si e em relação ao padrão referencial. O estadiamento clínico estabelecido pelo PET-CT foi feito desconsiderando-se a análise da medula óssea.
- b) entre os grupos de pacientes com doenças localizada (estádios clínicos I e II) e avançada (estádios III e V), de acordo com a classificação de *Ann Arbor* modificada, estabelecidos pelos métodos PET-CT e CT entre si e em relação ao padrão referencial.
- c) entre os resultados dos métodos PET-CT e CT quanto aos acometimentos nodal, individualizando-se os diferentes segmentos corpóreos (cervical, tórax, abdome e pelve), e extra-nodal.
- d) entre os resultados da análise da medula óssea através do PET-CT e a biópsia de medula óssea.

Foram, também, analisados os números de sítios de acometimento pela doença, nodais, totais e para os diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodais detectados pelos métodos PET-CT e CT. Estabeleceram-se comparações entre estes números com o objetivo de verificar se os números de sítios identificados pelos métodos PET-CT e CT eram estatisticamente semelhantes. Para as comparações o teste utilizado foi o não paramétrico de *Wilcoxon*, a um nível de significância de 5%. Desta forma, considerou-se existir diferença entre o numero de sítios detectados pelos métodos PET-CT e CT quando o valor de $p < 0,05$.

3.10 QUESTÕES ÉTICAS

Os exames de PET-CT são realizados rotineiramente no setor de Medicina Nuclear do departamento de Imagem do Hospital AC Camargo e não oferecem complicações ou riscos aos pacientes.

A participação do paciente no estudo não implicou em atraso na programação do início do tratamento, pois os pacientes tiveram os exames agendados o mais breve possível ou na forma de exame extra e sem custos para os pacientes e convênios.

Os resultados discordantes ou as alterações do estadiamento pelo PET-CT em relação aos métodos convencionais puderam implicar em mudança da proposta de tratamento e ficou a critério do médico onco-hematologista a decisão de qual estadiamento aceitar, prevalecendo, sempre a conduta ética.

4 RESULTADOS

No período de junho de 2008 a maio de 2009, foram incluídos no estudo 57 pacientes, 50 deles estavam em estadiamento inicial e os demais estavam em reestadiamento após confirmação histopatológica de recidiva (três com LH e quatro com LNH).

Dos 57 pacientes participantes do estudo, 25 eram portadores de LH e 32 de LNH.

A maioria dos pacientes era do sexo feminino (52% nos LH e 53,1% nos LNH), com idade média de 35 anos nos LH e 57,3 anos nos LNH.

Os subtipos histológicos predominantes foram o de Esclerose nodular (88%) nos LH e o Difuso de grandes células B (50%) nos LNH.

Os sintomas B estavam presentes em 44% dos pacientes com LH e em 21,9% com LNH.

A lesão tipo *Bulky* foi caracterizada em 56% dos pacientes com LH e em 37,5% com LNH.

O intervalo de tempo médio, em dias, entre a realização do PET-CT e do CT foi de 14,1 dias nos LH e 11,5 dias nos LNH.

As médias dos valores dos SUVs máximo e mínimo obtidos foram, respectivamente, de 6,1 e 2,13 nos LH e 8 e 2,82 nos LNH. A variância do SUV máximo foi de 1,8 a 11,9 nos LH e de 1,9 a 26,6 nos LNH e a variância do SUV mínimo foi de 1,01 a 6,57 nos LH e de 1,14 e 7,28 nos LNH.

Após os resultados do PET-CT, o onco-hematologista referiu mudança na proposta de terapia, seja no esquema ou duração, em 28% dos LH e em 37,5% dos LNH.

A biópsia de medula óssea foi positiva em, apenas, dois pacientes, sendo um com LH e um com LNH (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Distribuição das características demográficas e clínicas dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

Características		N
Nº de pacientes		25
Sexo		
Masculino		12 (48%)
Feminino		13(52%)
Idade (anos)		
Média		35
Variância		19-64
Subtipo histológico		
Esclerose nodular		22 (88%)
Rico em linfócitos		2 (8%)
Celularidade mista		1 (4%)
Presença de sintomas B		11 (44%)
Presença de lesão <i>Bulky</i>		14 (56%)
Intervalo de tempo entre PET-CT e CT (dias)		
Média		14,1
Variância		2-28
Valor do SUV máximo		
Média		6,1
Variância		1,8-11,9
Valor do SUV mínimo		
Média		2,13
Variância		1,01-6,57
Mudança na proposta de terapia após o resultado do PET-CT		7 (28%)
Acometimento da medula óssea pela BMO		1 (4%)

Tabela 2 - Distribuição das características demográficas e clínicas dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

Características	N
Nº de pacientes	32
Sexo	
Masculino	15 (46,9%)
Feminino	17(53,1%)
Idade (anos)	
Média	57,3
Variância	23-88
Subtipo histológico	
Difuso de grandes células B	16 (50%)
Folicular grau I	3 (9,4%)
Folicular grau II	6 (18,7%)
Células do manto	3 (9,4%)
Anaplásico de grandes células	2 (6,3%)
Zona marginal tipo MALT	1 (3,1%)
Células T periféricas	1 (3,1%)
Presença de sintomas B	7 (21,9%)
Presença de lesão <i>Bulky</i>	12 (37,5%)
Intervalo de tempo entre PET-CT e CT (dias)	
Média	11,5
Variância	1-28
Valor do SUV máximo	
Média	8
Variância	1,9-26,6
Valor do SUV mínimo	
Média	2,82
Variância	1,14-7,28
Mudança na proposta de terapia após resultado do PET-CT	12 (37,5%)
Acometimento da medula óssea pela BMO	1 (3,1%)

Dos 57 pacientes, três pacientes com LNH foram considerados completamente negativos ao método PET-CT, sendo um do subtipo histológico Folicular grau II com envolvimento de linfonodos retroperitoneais, um do subtipo Difuso de grandes células B (DGCB) com envolvimento da amígdala em paciente submetido à amigdalectomia diagnóstica prévia e um do subtipo Zona marginal com envolvimento de pele. Quatro pacientes com LNH foram positivos ao PET-CT com envolvimento, exclusivamente, de sítios extra-nodais, dois pacientes com envolvimento do estômago e dois de pele.

Em relação ao método CT, seis pacientes com LNH foram considerados completamente negativos, sendo quatro do subtipo Difuso de grandes células B, dois com envolvimento gástrico, um com envolvimento de pele e um com envolvimento da amígdala em paciente submetido à amigdalectomia diagnóstica prévia, um do subtipo Folicular grau II com envolvimento de pele e um do subtipo Zona marginal, também, com envolvimento de pele.

Analisando-se os resultados dos exames obtidos através do método PET-CT e, considerando-se o acometimento nodal pela doença nos diferentes segmentos corpóreos, encontrou-se positividade no segmento cervical em 80% dos LH e em 43,8% dos LNH; no segmento torácico em 88% dos LH e em 50,1% dos LNH; no segmento abdominal em 32% dos LH e em 31,3% dos LNH e no segmento pélvico em 20% dos LH e em 37,5% dos LNH. Considerando-se o acometimento extra-nodal, encontrou-se positividade em 20% dos LH e em 34,4% dos LNH (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Distribuição dos resultados e as respectivas concordâncias entre os métodos PET-CT e CT quanto aos acometimentos nodal, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodal dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

região	PET-/ CT-	PET+/ CT+	PET+/ CT-	PET-/ CT+	Kappa valor	p valor
Cervical nodal	5 (20%)	14 (56%)	6 (24%)	-	0,483	0,005
Tórax nodal	2 (8%)	19 (76%)	3 (12%)	1 (4%)	0,412	0,031
Abdome nodal	14 (56%)	6 (24%)	2 (8%)	3 (12%)	0,555	0,005
Pelve nodal	19 (76%)	4 (16%)	1 (4%)	1 (4%)	0,75	<0,001
Extra-nodal	19 (76%)	3 (12%)	2 (8%)	1 (4%)	0,595	0,003

Tabela 4 - Distribuição dos resultados e as respectivas concordâncias entre PET-CT e CT quanto aos acometimentos nodal, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodal dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

região	PET-/ CT-	PET+/ CT+	PET+/ CT-	PET-/ CT+	Kappa valor	p valor
Cervical nodal	16 (50%)	10 (31,3%)	4 (12,5%)	2 (6,3%)	0,613	<0,001
Tórax nodal	15 (46,9%)	6 (18,8%)	10 (31,3%)	1 (3,1%)	0,313	0,033
Abdome nodal	19 (59,4%)	8 (25%)	2 (6,3%)	3 (9,4%)	0,646	<0,001
Pelve nodal	19 (59,4%)	8 (25%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	0,649	<0,001
Extra-nodal	21 (65,6%)	5 (15,6%)	6 (18,8%)	-	0,522	<0,001

Analisando-se os resultados obtidos dos exames através do método CT e, considerando-se o acometimento nodal pela doença nos diferentes segmentos corpóreos, encontrou-se positividade no segmento cervical em 56% dos LH e em 37,6% dos LNH; no segmento torácico em 80% dos LH e

em 21,9% dos LNH; no segmento abdominal em 36% dos LH e em 34,4% dos LNH e no segmento pélvico em 20% dos LH e em 28,1% dos LNH. Considerando-se o acometimento extra-nodal, encontrou-se positividade em 16% dos LH e em 15,6% dos LNH (Tabelas 3 e 4).

Nos LH, a comparação entre os resultados do PET-CT e CT, considerando-se o acometimento nodal nos diferentes segmentos corpóreos, mostrou que no segmento cervical houve concordância com grau de concordância moderado ($Kappa= 0,483$), sendo que 76% dos pacientes foram concordantes entre si, destes, 73% positivamente, e todos os casos de pacientes discordantes foram PET-CT positivos e CT negativos. No segmento torácico houve concordância com grau de concordância moderado ($Kappa= 0,412$), sendo que 84% dos pacientes foram concordantes entre si, destes, 90% positivamente, e dos 16% de casos discordantes, 75% foram PET-CT positivos e CT negativos. No segmento abdominal houve concordância com grau de concordância moderado ($Kappa= 0,555$), sendo que 80% dos pacientes foram concordantes entre si, destes, 70% negativamente, e dos 20% de casos discordantes, 60% foram PET-CT negativos e CT positivos. No segmento pélvico houve concordância com grau de concordância forte ($Kappa= 0,75$), sendo que 92% dos pacientes foram concordantes entre si, destes, 82% negativamente. Na avaliação do acometimento extra-nodal houve concordância com grau de concordância moderado ($Kappa= 0,595$), sendo que 88% dos pacientes foram concordantes entre si, destes, 86% negativamente, e dos 12% de casos discordantes, 67% foram PET-CT positivos e CT negativos (Tabela 3).

Nos LNH, a comparação dos resultados do PET-CT e CT, considerando-se o acometimento nodal nos diferentes segmentos corpóreos, mostrou que no segmento cervical houve concordância com grau de concordância forte ($Kappa= 0,613$), sendo que 81,3% dos pacientes foram concordantes entre si, destes, 61,5% negativamente, e dos 18,8% de casos discordantes, 66,7% foram PET-CT positivos e CT negativos. No segmento torácico houve concordância com grau de concordância fraco ($Kappa= 0,333$), sendo que 65,7% dos pacientes foram concordantes entre si, destes, 71,4% negativamente, e dos 34,3% de casos discordantes, 90% foram PET-CT positivos e CT negativos. No segmento abdominal houve concordância com grau de concordância forte ($Kappa= 0,646$), sendo que 83,4% dos pacientes foram concordantes entre si, destes, 70% negativamente, e dos 15,7% de casos discordantes, 60% foram PET-CT negativos e CT positivos. No segmento pélvico houve concordância com grau de concordância forte ($Kappa= 0,649$), sendo que 84,4% dos pacientes foram concordantes entre si, destes, 70% negativamente, e dos 15,6% dos casos discordantes, 80% foram PET-CT positivos e CT negativos. Na avaliação do acometimento extra-nodal houve concordância com grau de concordância moderado ($Kappa= 0,522$), sendo que 81,2% dos pacientes foram concordantes entre si, destes, 81% negativamente, e todos os casos discordantes foram PET-CT positivos e CT negativos (Tabela 4).

O número médio de sítios nodais totais, por paciente, detectados pelo PET-CT foi de 6,12 nos LH e 5,04 nos LNH. Considerando-se os diferentes segmentos corpóreos, o número médio de sítios nodais foi de 1,7 nos LH e

de 1,93 nos LNH no segmento cervical; 4 nos LH e de 2,19 nos LNH no segmento torácico; 2,25 nos LH e de 2,9 nos LNH no segmento abdominal e 2,6 nos LH e 2,92 nos LNH no segmento pélvico. O número médio de sítios extra-nodais detectados pelo método PET-CT foi de 1,2 nos LH e de 1,42 nos LNH (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 - Distribuição do número médio de sítios de acometimento nodais, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodais detectados pelo PET-CT e CT e suas comparações nos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

Nº sítios / paciente (média)	PET-CT	CT	p valor
Nodais totais	6,12	4,2	0,002
Nodais cervicais	1,70	1,93	0,414
Nodais torácicos	4	2,65	0,010
Nodais abdominais	2,25	1,89	0,257
Nodais pélvicos	2,6	1,6	0,180
Extra-nodais	1,2	1	0,317

Tabela 6 - Distribuição do número médio de sítios de acometimento nodais, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodais detectados pelo PET-CT e CT e suas comparações nos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

Nº sítios / paciente (média)	PET-CT	CT	p valor
Nodais totais	5,04	3,77	0,024
Nodais cervicais	1,93	2,25	0,317
Nodais torácicos	2,19	2,29	0,564
Nodais abdominais	2,9	2,27	0,380
Nodais pélvicos	2,92	3,33	0,180
Extra-nodais	1,42	1,6	0,180

O número médio de sítios nodais totais, por paciente, detectados pelo CT foi de 4,2 nos LH e de 3,77 nos LNH. Considerando-se os diferentes segmentos corpóreos, o número médio de sítios nodais foi de 1,93 nos LH e de 2,25 nos LNH no segmento cervical; 2,65 nos LH e de 2,29 nos LNH no segmento torácico; 1,89 nos LH e de 2,27 nos LNH no segmento abdominal e 1,6 nos LH e de 3,33 nos LNH no segmento pélvico. O número médio de sítios extra-nodais detectados pelo CT foi de 1 nos LH e de 1,6 nos LNH (Tabelas 5 e 6).

A comparação entre o número médio de sítios nodais, totais e por segmento, e extra-nodais, por paciente, detectados pelo PET-CT e CT mostrou que houve diferença estatisticamente significativa entre os métodos na análise do número de sítios nodais totais, evidenciando que no PET-CT foi detectado um número maior de sítios nos LH ($p\text{-valor}= 0,002$) e nos LNH ($p\text{-valor}= 0,024$). Entretanto, a comparação isolada do número de sítios nodais nos diferentes segmentos não mostrou diferença estatística entre os métodos ($p\text{-valor}> 0,05$) nos LH e LNH, excetuando-se no segmento torácico nos LH em que o PET-CT detectou maior número de sítios. Analisando-se o número de sítios extra-nodais detectados pelos PET-CT e CT, a comparação, também, não mostrou diferença estatística entre os métodos ($p\text{-valor}> 0,05$) nos LH e nos LNH (Tabelas 5 e 6).

Analisando-se a medula óssea pelo PET-CT, seis pacientes foram considerados como positivos para o acometimento pela doença, sendo quatro pacientes com LH e dois com LNH. Comparando-se os resultados da biópsia de medula óssea com a análise da medula óssea pelo PET-CT, nos

LH, houve concordância, apesar de fraca ($Kappa = 0,359$), e nos LNH não houve concordância ($p\text{-valor} > 0,05$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição dos resultados e as respectivas concordâncias entre os PET-CT e biópsia da medula óssea quanto ao acometimento medular dos pacientes com LH e LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

	PET-/ BMO-	PET+/ BMO+	PET+/ BMO-	PET-/ BMO+	<i>Kappa</i> valor	<i>p</i> valor
LH	21 (84%)	1 (4%)	3 (12%)	-	0,359	0,019
LNH	29 (90,6%)	-	2 (6,3%)	1 (3,1%)	0,793	0,793

Nos LH, analisando-se os estádios clínicos I, II, III e IV, pelo PET-CT, o estágio mais frequentemente encontrado foi o II (56%) seguido em ordem decrescente pelo III (28%), IV (12%) e I (4%); pelo CT, o estágio clínico mais frequentemente encontrado foi o II (36%) seguido em ordem decrescente pelo III (32%), I (20%) e IV (12%); pelo padrão referencial, o estágio clínico mais frequentemente encontrado foi o II (56%) seguido em ordem decrescente pelo III (24%), IV (16%) e I (4%) (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição dos estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT, CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

	I		II		III		IV	
PET-CT	1	(4%)	14	(56%)	7	(28%)	3	(12%)
CT	5	(20%)	9	(36%)	8	(32%)	3	(12%)
REFERENCIAL	1	(4%)	14	(56%)	6	(24%)	4	(16%)

Nos LNH, analisando-se os estádios clínicos I, II, III e IV, pelo PET-CT, o estágio mais frequentemente encontrado foi o I (34,4%) seguido em

ordem decrescente pelo III (28,1%), II (21,9%) e IV (15,6%); pelo CT, os estádios clínicos mais frequentemente encontrados foram o I e II em iguais frequências (37,5%) seguidos em ordem decrescente pelo III (18,8%), IV (6,3%); pelo padrão referencial, o estágio clínico mais frequentemente encontrado foi o I (34,4%) seguido em ordem decrescente pelo III (31,3%), II (21,9%) e I (12,5%) (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição dos estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT, CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

	I		II		III		IV	
PET-CT	11	(34,4%)	7	(21,9%)	9	(28,1%)	5	(15,6%)
CT	12	(37,5%)	12	(37,5%)	6	(18,8%)	2	(6,3%)
REFERENCIAL	11	(34,4%)	7	(21,9%)	10	(31,3%)	4	(12,5%)

A comparação entre os estádios clínicos (I, II, III, IV), considerando-se os estadiamentos pelo PET-CT e CT, mostrou que houve concordância com grau de concordância moderado ($Kappa= 0,476$) nos LH e fraco ($Kappa= 0,312$) nos LNH. Analisando-se os LH, o estadiamento clínico pelo PET-CT manteve-se inalterado em relação ao estadiamento pelo CT em 64% dos pacientes; 12% dos pacientes foram infra-estadiados e 24%, supra-estadiados pelo PET-CT em relação ao CT (Tabela 10).

Tabela 10 - Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT e CT dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

CT							
PET-CT		I	II	III	IV	TOTAL	
I		1 (4%)	-	-	-	1	(4%)
II		4 (16%)	7 (28%)	2 (8%)	1 (4%)	14	(56%)
III		-	1 (4%)	6 (24%)	-	7	(28%)
IV		-	1 (4%)	-	2 (8%)	3	(12%)
TOTAL		5 (20%)	9 (36%)	8 (32%)	3 (12%)	25	(100%)

Kappa= 0,476

p valor < 0,001

Analisando-se os LNH, o estadiamento clínico pelo PET-CT manteve-se inalterado em relação ao estadiamento pelo CT em 50% dos pacientes; 12,5% dos pacientes foram infra-estadiados e 37,5%, supra-estadiados pelo PET-CT em relação ao CT (Tabela 11).

Tabela 11 - Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT e CT dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

CT							
PET-CT		I	II	III	IV	TOTAL	
I		9 (28,1%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	-	11	(34,4%)
II		1 (3,1%)	4 (12,5%)	2 (6,3%)	-	7	(21,9%)
III		2 (6,3%)	6 (18,8%)	1 (3,1%)	-	9	(28,1%)
IV		-	1 (3,1%)	2 (6,3%)	2 (6,3%)	5	(15,6%)
TOTAL		12 (37,5%)	12 (37,5%)	6 (18,8%)	2 (6,3%)	32	(100%)

Kappa= 0,312

p valor= 0,003

A comparação entre os estádios clínicos (I, II, III, IV), considerando-se os estadiamentos pelo PET-CT e padrão referencial, mostrou que houve, nos LH e nos LNH, concordância com grau de concordância quase perfeito ($Kappa= 0,933$ nos LH e $Kappa=0,957$ nos LNH).

Analisando-se os LH, o estadiamento clínico pelo PET-CT manteve-se inalterado em relação ao estadiamento referencial em 96% dos pacientes e infra-estadiou 4% dos pacientes (Tabela 12). O paciente que foi infra-estadiado pelo PET-CT foi classificado como estágio III, mas pelo padrão referencial tratava-se de estágio IV devido ao acometimento da medula óssea pela biópsia de medula. Analisando-se os LNH, o estadiamento clínico pelo PET-CT manteve-se inalterado em relação ao estadiamento referencial em 96,8% dos pacientes e supra-estadiou 3,2% dos pacientes (Tabela 13). O paciente que foi supra-estadiado pelo PET-CT foi classificado como estágio IV devido à detecção de concentração de FDG-F-18 no processo espinhoso de vértebra torácica com SUV igual a 1,32, mas que pelo padrão referencial esta alteração não foi interpretada como sítio extra-ósseo de acometimento pela doença reclassificando, então, o paciente como estágio III.

Tabela 12 - Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

PADRÃO REFERENCIAL						
PET-CT	I	II	III	IV	TOTAL	
I	1 (4%)	-	-	-	1	(4%)
II	-	14 (56%)	-	-	14	(56%)
III	-	-	6 (24%)	1 (4%)	7	(28%)
IV	-	-	-	3 (12%)	3	(12%)
TOTAL	1 (4%)	14 (56%)	6 (24%)	4 (16%)	25	(100%)

$Kappa = 0,933$

$p \text{ valor} < 0,01$

Tabela 13 - Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo PET-CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

PADRÃO REFERENCIAL						
PET-CT	I	II	III	IV	TOTAL	
I	11 (34,4%)	-	-	-	11	(34,4%)
II	-	7 (21,9%)	-	-	7	(21,9%)
III	-	-	9 (28,1%)	-	9	(28,1%)
IV	-	-	1 (3,1%)	4 (12,5%)	5	(15,6%)
TOTAL	11 (34,4%)	7 (21,9%)	10 (31,3%)	4 (12,5%)	32	(100%)

$Kappa = 0,957$

$p \text{ valor} < 0,001$

A comparação dos estádios clínicos (I, II, III, IV), considerando-se os estadiamentos pelo CT e padrão referencial, mostrou que houve concordância com grau de concordância moderado ($Kappa = 0,424$) nos LH e fraco ($Kappa = 0,351$) nos LNH. Analisando-se os LH, o estadiamento clínico pelo CT manteve-se inalterado em relação ao referencial em 60% dos pacientes; 28 % dos pacientes foram infra-estadiados e 12 % supra-

estadiados pelo CT em relação ao padrão referencial (Tabela 14). Dos sete pacientes que foram infra-estadiados pelo CT, quatro pacientes foram estadiados como estágio I e passaram para estágio II pelo referencial, sendo que destes, dois destes apresentavam um sítio de acometimento torácico e passaram para quatro sítios torácicos, um paciente apresentava acometimento de um sítio cervical e passou para acometimento de sítios cervical e torácico, um paciente apresentava acometimento de um sítio torácico passou para acometimento de três sítios torácicos associados a cervicais. Dos três demais pacientes infra-estadiados pelo CT em relação ao referencial, um paciente passou do estágio III para estágio IV devido ao acometimento da medula óssea detectado pela biópsia de medula óssea; um paciente passou de estágio II com acometimento de sítios torácicos para estágio IV com acometimento de sítios cervicais, torácicos, abdominais e extra-nodal pulmonar; um paciente passou de estágio II com acometimento de sítios cervical e torácicos para III com acometimento de sítios cervical, torácicos e abdominal no hilo esplênico. Dos três pacientes que foram supra-estadiados pelo CT, dois pacientes, ambos em reestadiamento após confirmação de recidiva, foram estadiados como estágio III devido a linfonodomegalias supra-diafragmáticas (mediastinais e cervicais) e infra-diafragmáticas (dois linfonodos aumentados, um para-aórtico e outro no hilo hepático em um caso e um linfonodo aumentado para-aórtico e outro ilíaco interno esquerdo em outro caso), porém, foram consideradas como doença somente as linfonodomegalias supra-diafragmáticas que eram positivas ao PET-CT, reclassificando os pacientes em estágio II; um paciente foi supra-

estadiado pelo CT como estágio IV devido a presença de dois nódulos pulmonares suspeitos mas que eram negativos ao PET-CT reclassificando o paciente como II pois apresentava apenas doença nodal supra-diafragmática.

Tabela 14 - Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

PADRAO REFERENCIAL								
CT	I		II		III		IV	
I	1	(4%)	4	(16%)	-		-	5 (20%)
II	-		7	(28%)	1	(4%)	1 (4%)	9 (36%)
III	-		2	(8%)	5	(20%)	1 (4%)	8 (32%)
IV	-		1	(4%)	-		2 (8%)	3 (12%)
TOTAL	1	(4%)	14	(56%)	6	(24%)	4 (16%)	25 (100%)

Kappa= 0,424
p valor < 0,001

Analisando-se os LNH, o estadiamento clínico pelo CT manteve-se inalterado em relação ao referencial em 53,1% dos pacientes; 34,4% dos pacientes foram infra-estadiados e 12,5 % supra-estadiados pelo CT em relação ao padrão referencial (Tabela 15). Dos pacientes infra-estadiados pelo CT em relação ao referencial, um paciente passou do estágio I com acometimento exclusivo de um sítio cervical para estágio II devido ao acometimento de dois sítios cervicais; dois pacientes passaram do estágio I para III, um paciente com acometimento inicialmente exclusivo de um sítio cervical para acometimentos de sítios abdominais detectados pelo PET-CT além de outros sítios cervicais e torácicos e outro paciente com detecção de

acometimento pélvico pelo PET-CT além dos sítios cervicais e torácico, também, detectados pelo CT; seis pacientes passaram do estágio II para III, sendo que em quatro foram detectados pelo CT, apenas, sítios infra-diafragmáticos e a estes somaram-se, posteriormente, sítios supra-diafragmáticos detectados pelo PET-CT e em dois pacientes a situação foi contrária; um paciente passou de estágio III para IV devido ao acometimento da medula óssea pela biópsia de medula óssea além da detecção do envolvimento de alça intestinal pelo PET-CT. Dos pacientes supra-estadiados pelo CT em relação ao referencial, um paciente em reestadiamento após confirmação de recidiva passou do estágio III para I, do subtipo histológico DGCB, e apresentava pelo CT, além de um sítio torácico mediastinal, também, um linfonodo abdominal para-aórtico aumentado de tamanho mas que não foi considerado como doença devido ao fato de ser negativo pelo PET-CT; dois pacientes, um deles também em reestadiamento após confirmação de recidiva, passaram do estágio III para II, sendo um paciente do subtipo histológico DGCB que apresentava pelo CT doença infra-diafragmática associada à supra-diafragmática devido à presença de um linfonodo aumentado de tamanho na região subcarinal que era negativo ao PET-CT e o outro paciente do subtipo folicular grau I, com índice de proliferação celular igual a 50%, que apresentava pelo CT doença supra-diafragmática em sítios cervicais e torácicos associada à infra-diafragmática em um linfonodo aumentado de tamanho no hilo hepático que, também, era negativo ao PET-CT.

Tabela 15 - Comparação entre os estádios clínicos I, II, III e IV estabelecidos pelo CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

PADRÃO REFERENCIAL						
CT	I	II	III	IV	TOTAL	
I	9 (28,1%)	1 (3,1%)	2 (6,3%)	-	12 (37,5%)	
II	1 (3,1%)	4 (12,5%)	6 (18,8%)	1 (3,1%)	12 (37,5%)	
III	1 (3,1%)	2 (6,3%)	2 (6,3%)	1 (3,1%)	6 (18,8%)	
IV	-	-	-	2 (6,3%)	2 (6,3%)	
TOTAL	11 (34,4%)	7 (21,9%)	10 (31,3%)	4 (12,5%)	32 (100%)	

$Kappa = 0,351$

$p \text{ valor} = 0,001$

Analisando-se os estadiamentos clínicos em grupos de doenças localizada (estádios I e II) e avançada (estádios III e IV), predominaram doença localizada pelo PET-CT (60% nos LH e 56,3% nos LNH), CT (56% nos LH e 75% nos LNH) e padrão referencial (60% nos LH e 56,3% nos LNH) (Tabelas 16 e 17).

Tabela 16 - Distribuição dos estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT, CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

	DOENÇA LOCALIZADA		DOENÇA AVANÇADA	
PET-CT	15	(60%)	10	(40%)
CT	14	(56%)	11	(44%)
PADRÃO REFERENCIAL	15	(60%)	10	(40%)

Tabela 17 - Distribuição dos estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT, CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

	DOENÇA LOCALIZADA		DOENÇA AVANÇADA	
PET-CT	18	(56,3%)	14	(43,7%)
CT	24	(75%)	8	(25%)
REFERENCIAL	18	(56,3%)	14	(43,7%)

A comparação entre os estadiamentos clínicos em grupos de doenças localizada e doença avançada, considerando-se os estadiamentos pelo PET-CT e CT, mostrou que nos LH houve concordância, com grau de concordância moderado n ($Kappa= 0,59$); o estadiamento manteve-se inalterado em 80% dos casos e 12% dos pacientes foram infra-estadiados de doença avançada pelo CT para doença localizada pelo PET-CT. Nos LNH não houve concordância entre os métodos ($p\text{-valor} > 0,05$) (Tabelas 18 e 19).

Tabela 18 - Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT e CT dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

CT					
PET-CT	DOENÇA LOCALIZADA		DOENÇA AVANÇADA		TOTAL
DOENÇA LOCALIZADA	12	(48%)	3	(12%)	15 (60%)
DOENÇA AVANÇADA	2	(8%)	8	(32%)	10 (40%)
TOTAL	14	(56%)	11	(44%)	25 (100%)

$Kappa= 0,590$
 $p\text{ valor}= 0,003$

Tabela 19 - Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT e CT dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

CT							
PET-CT		DOENÇA LOCALIZADA		DOENÇA AVANÇADA		TOTAL	
	DOENÇA LOCALIZADA	15	(46,9%)	3	(9,4%)	18	(56,3%)
	DOENÇA AVANÇADA	9	(28,1%)	5	(15,6%)	14	(43,7%)
	TOTAL	24	(75%)	8	(25%)	32	(100%)

Kappa= 0,200
p valor= 0,217

A comparação entre os estadiamentos clínicos em grupos de doenças localizada e avançada, considerando-se os estadiamentos pelo PET-CT e padrão referencial mostrou que houve concordância com grau de concordância perfeito (*Kappa*= 1,0) nos LH e LNH (Tabelas 20 e 21).

Tabela 20 - Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

PADRÃO REFERENCIAL					
PET-CT	DOENÇA LOCALIZADA		DOENÇA AVANÇADA		TOTAL
	DOENÇA LOCALIZADA	15 (60%)	-		15 (60%)
	DOENÇA AVANÇADA	-	10 (40%)		10 (40%)
	TOTAL	15 (60%)	10 (40%)		25 (100%)

Kappa= 1,0
p valor < 0,001

Tabela 21 - Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo PET-CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

PADRÃO REFERENCIAL					
PET-CT	DOENÇA LOCALIZADA		DOENÇA AVANÇADA		TOTAL
DOENÇA LOCALIZADA	18	(56,3%)	-		18 (56,3%)
DOENÇA AVANÇADA	-		14 (43,8%)		14 (40%)
TOTAL	18	(56,3%)	14 (43,8%)		32 (100%)

Kappa= 1,0
p valor < 0,001

A comparação dos estadiamentos clínicos em doenças localizada e avançada considerando-se os estadiamentos pelo CT e padrão referencial mostrou que nos LH houve concordância com grau de concordância moderado (*Kappa* = 0,590); o estadiamento manteve-se inalterado em 80% dos casos e 12% dos pacientes foram supra-estadiados de doença localizada pelo padrão referencial para doença avançada pelo CT. Nos LNH não houve concordância (*p*-valor > 0,05) entre CT e padrão referencial (Tabelas 22 e 23).

Tabela 22 – Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo CT e padrão referencial dos pacientes com LH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

PADRÃO REFERENCIAL							
CT	DOENÇA LOCALIZADA		DOENÇA AVANÇADA		TOTAL		
DOENÇA LOCALIZADA	12	(48%)	2	(8%)	14	(56%)	
DOENÇA AVANÇADA	3	(12%)	8	(32%)	11	(44%)	
TOTAL	15	(60%)	10	(40%)	25	(100%)	

Kappa= 0,590

p valor= 0,003

Tabela 23 - Comparação entre os estádios doença localizada (I e II) e doença avançada (III e IV) estabelecidos pelo CT e padrão referencial dos pacientes com LNH. Fundação Antonio Prudente, Hospital AC Camargo, 2009.

PADRÃO REFERENCIAL							
CT	DOENÇA LOCALIZADA		DOENÇA AVANÇADA		TOTAL		
DOENÇA LOCALIZADA	15	(46,9%)	9	(28,1%)	24	(75%)	
DOENÇA AVANÇADA	3	(9,4%)	5	(15,6%)	8	(25%)	
TOTAL	18	(56,3%)	14	(43,8%)	32	(100%)	

Kappa= 0,200

p valor= 0,217

5 DISCUSSÃO

Não há homogeneidade entre as populações dos estudos que avaliam a aplicabilidade do PET-CT com FDG-F-18 na definição do estadiamento clínico dos Linfomas, o que dificulta a realização de comparações, pois, em alguns estudos predominam estádios iniciais (I e II) e em outros, avançados (III e IV); alguns incluem apenas os LH ou LNH, com os seus subgrupos agressivos e/ou indolentes, outros, mesclam LH e LNH com os diferentes subtipos.

Outra dificuldade enfrentada para a realização de comparações entre diferentes estudos é a variabilidade no estabelecimento do padrão referencial; alguns estudos utilizam-se da somatória de todos os métodos diagnósticos disponíveis, em alguns casos há verificação com outro método diagnóstico, inclusive biópsia das áreas discordantes, aproximando-se do padrão ouro de referência; outros utilizam ou associam resultados de exames subseqüentes realizados para a avaliação da resposta à terapia, como o PET-CT realizado no meio e/ou o PET-CT e CT realizados após o término da quimioterapia, principalmente nos estudos de coleta de dados retrospectiva, e da evolução clínica, estabelecendo, retrospectivamente, o padrão referencial juntamente com os resultados de acurácia diagnóstica de cada método utilizado.

No estudo desenvolvido, predominaram pacientes em estádios iniciais da doença nos LH (60%) e LNH (56,3%) e o padrão de referência utilizado

foi a somatória dos resultados métodos disponíveis (CT, PET-CT, biópsia de medula óssea, endoscopia) associada aos dados clínicos dos pacientes e ao julgamento crítico na interpretação dos resultados pelo onco-hematologista.

As discordâncias encontradas entre os métodos PET-CT e CT não foram reavaliadas por outro método diagnóstico no sentido de confirmar os resultados e, portanto, não foi possível o estabelecimento da acurácia diagnóstica e dos valores preditivos positivo e negativo dos métodos.

Sabe-se que o estabelecimento do padrão de referência à maneira como foi estabelecido no estudo desenvolvido apresenta limitações, entretanto, a dificuldade de estabelecimento do melhor padrão de referência também é encontrada na maioria dos estudos.

O estudo desenvolvido, por tratar-se de um estudo de coleta prospectiva, traduziu a real situação do onco-hematologista, com as dificuldades de interpretação dos resultados dos diferentes métodos diagnósticos, principalmente dos discordantes, no momento em que é preciso definir o estágio clínico, pelo menos o inicial, e definir e começar a terapia.

Os resultados obtidos do estudo desenvolvido foram semelhantes ao estudo de CERCI et. al. (2009) que avaliaram a concordância entre PET e CT nos LH, apesar da clara existência de diferenças das populações estudadas, pois no estudo desenvolvido predominaram os estádios I e II (60%) e no de CERCI et al. (2009) os estádios III e IV (51%). A concordância entre os estadiamentos pelo PET e CT no estudo de CERCI et al. (2009) ocorreu em 68% dos casos e o PET supra-estadiou 21% e infra-estadiou

11% dos pacientes em relação ao CT. No estudo desenvolvido, a concordância foi de 64% dos casos entre os estadiamentos pelo PET-CT e CT e o PET-CT supra-estadiou 24% e infra-estadiou 12% dos pacientes em relação ao CT. Considerando-se os estadiamentos em doença localizada (estádios I e II) e doença avançada (estádios III e IV), os resultados encontrados, também, foram semelhantes, sendo que a concordância entre os métodos ocorreu em 84% dos casos no estudo de CERCÍ et al. (2009) e em 80% dos casos no estudo desenvolvido e, quanto à análise dos casos discordantes, no estudo de CERCÍ et al. (2009), supra-estadiamento e infra-estadiamento ocorreram, praticamente, em iguais proporções (8%) e no estudo desenvolvido houve discreto predomínio do infra-estadiamento (12%) sobre o supra-estadiamento (8%) pelo PET-CT em relação ao CT. A alteração da proposta de terapia ocorreu em 16% dos casos no estudo de CERCÍ et al. (2009) e em 28% dos casos no estudo desenvolvido. Esperar-se-iam, diferenças entre os resultados do estudo desenvolvido em relação aos de CERCÍ et al. (2009) no estabelecimento do estadiamento dos LH, pois sabe-se que o acoplamento do CT ao PET resulta em maior acurácia diagnóstica, consequentemente, esperando-se redução no grau de concordância entre os métodos, ou seja, aumento das discordâncias entre os estádios clínicos, aliado, ainda, ao fato de que a população do estudo desenvolvido foi, predominantemente, de doença localizada e que o acréscimo do resultado do PET-CT é maior neste grupo em relação ao de doença avançada.

RIGACCI et al. (2007) em um estudo multicêntrico, avaliaram o estadiamento de pacientes com LH utilizando o PET com FDG-F-18 e CT. Apesar das populações do estudo de RIGACCI et al. (2007) e do estudo desenvolvido serem semelhantes, predominando os estádios clínicos iniciais, os resultados obtidos foram diferentes, como se espera, com superioridade do PET-CT em relação ao CT. No estudo de Rigacci et al. a concordância entre os estádios clínicos pelo PET e CT foi de 84% e o PET supra-estadiou 13% dos pacientes, enquanto, no estudo desenvolvido a concordância foi de 68% e o PET-CT supra-estadiou 24% dos pacientes. Dos casos supra-estadiados pelo PET no estudo de RIGACCI et al. (2007) 52% passaram de doença localizada para avançada e no estudo desenvolvido, esta mudança de categoria de estadiamento ocorreu em 33% dos casos supra-estadiados. O acoplamento do CT ao PET (PET-CT) resultou em maior grau de discordância entre os estadiamentos pelo PET-CT e métodos convencionais.

PELOSI et al. (2008a) compararam os estádios clínicos estabelecidos pelo PET-CT com FDG-F-18 e métodos convencionais em pacientes com LH e LNH agressivos e a concordância entre os métodos foi de 86,7% nos LH e de 80% nos LNH agressivos enquanto que no estudo desenvolvido a concordância foi de 64% nos LH e 50% nos LNH (agressivos e indolentes). Entre os casos discordantes, no estudo de PELOSI et al. (2008a), o PET-CT supra-estadiou 10% dos pacientes com LH e 11,4% dos pacientes com LNH agressivos e no estudo desenvolvido, o PET-CT supra-estadiou 24% dos casos com LH e 37,5% dos casos com LNH. A diferença de resultados,

apesar dos estudos serem de PET-CT, pode ser atribuída à diferença das populações, que diferentemente do estudo desenvolvido, no estudo de PELOSI et al. (2008a) predominaram pacientes em estádios III e IV (54%), e espera-se, nos casos de doença avançada, menor grau de discordância entre os métodos e, conseqüentemente, menor impacto do PET-CT sobre o estadiamento. Deve-se considerar, ainda, que no estudo desenvolvido, houve a inclusão de pacientes com LNH indolentes, o que pode ter colaborado para a existência de maior número de discordâncias. PELOSI et al. (2008a) também compararam o estadiamento estabelecido pelo PET-CT com o estabelecido pela associação de métodos denominada padrão referencial que incluiu os resultados de todos os métodos diagnósticos disponíveis, incluindo-se os resultados do PET-CT. A concordância entre os estádios clínicos estabelecidos pelos métodos PET-CT e padrão referencial, ou seja, o estadiamento foi considerado correto, em 96,7% dos LH e em 91,4% dos LNH agressivos no estudo de PELOSI et al. (2008a) e valores semelhantes foram obtidos no estudo desenvolvido (96% nos LH e 96,9% nos LNH) podendo-se, ainda, inferir que a inclusão de casos de LNH indolentes, geralmente, creditados em apresentar menor sensibilidade em relação aos agressivos, não reduziu o grau de concordância com o padrão referencial adotado em relação ao estudo de PELOSI et al. (2008a) que incluiu apenas os LNH agressivos. Desta forma, o estudo desenvolvido pode ajudar a reforçar que o PET-CT com FDG-F-18 pode ter impacto sobre o estadiamento dos Linfomas indolentes em relação métodos convencionais,

principalmente nos estádios iniciais, apesar das devidas e necessárias considerações da limitação na definição do padrão referencial adotado.

FUEGER et al. (2009) avaliaram o impacto dos resultados do PET, PET-CT e CT no estabelecimento do estadiamento dos LNH indolentes. O padrão de referência adotado neste estudo foi estabelecido retrospectivamente através da associação dos resultados de métodos de imagem (CT, PET-CT, RM) realizados no seguimento clínico em comparação com os exames iniciais e, em alguns casos, com resultados de biópsias das áreas discordantes, aproximando-se do padrão ouro de referência. Comparando-se os diferentes métodos, FUEGER et al. (2009) encontraram concordâncias, respectivamente de 62%, 76% e 58% entre PET, PET-CT e CT e o padrão de referência. No estudo desenvolvido, não foram analisados separadamente os casos de LNH agressivos e indolentes, estes apresentaram-se em iguais proporções (50%) no grupo estudado, e as concordâncias encontradas foram, respectivamente de 96,9% e 53,2% entre PET-CT e CT e o padrão de referencial. As discordâncias entre os estadiamentos pelo PET-CT e CT no estudo de FUEGER et al. (2009) resultaram em supra-estadiamento em 18% dos casos e no estudo desenvolvido, em 37,5%. O maior valor de concordância entre PET-CT e padrão referencial (96,9%) encontrado no estudo desenvolvido em relação ao de FUEGER et al. (2009) (76%) pode ser atribuído à diferença no estabelecimento dos padrões referenciais adotados, bem como à presença de casos agressivos, que sabidamente apresentam maior sensibilidade ao PET em relação aos indolente, elevando a concordância; já os valores de

concordâncias entre o CT e padrão referencial foram mais próximos entre os estudos.

RAANANI et al. (2006). avaliaram o impacto do PET-CT com FDG-F-18 na definição do estadiamento de pacientes com LH e LNH, indolentes e agressivos, em comparação com o CT e, também, a necessidade da manutenção da realização do CT no estadiamento inicial dos Linfomas na era PET-CT . Foram comparados os estadiamentos estabelecidos pelo PET-CT, PET-CT mais o CT e o CT e as respectivas propostas de terapia. Neste estudo, nos LNH, o estadiamento pelo PET-CT em relação ao CT foi concordante em 68% dos casos e supra-estadiou 31% dos pacientes, e estes resultados são diferentes aos obtidos no estudo desenvolvido, que apresentou concordância de 50% e supra-estadiou 37,5%.

Assumiu-se, nos LNH, para a realização de comparações entre os estudos, que o estadiamento estabelecido pelo padrão referencial no estudo desenvolvido (associação de métodos, somatória dos resultados do PET-CT e CT) equivaleria ao estadiamento estabelecido pelo PET-CT mais o CT no estudo de RAANANI et al. (2006). No estudo de RAANANI et al. (2006) a concordância entre PET-CT mais o CT e o CT isolado ocorreu em 58% dos casos e 41 % dos pacientes foram supra-estadiados e estes resultados aproximam-se dos obtidos no estudo desenvolvido, em que a concordância entre PET-CT mais o CT (padrão referencial) e o CT isolado ocorreu em 53,1% dos casos e 34% dos pacientes foram supra-estadiados.

No estudo de RAANANI et al. (2006), nos LH, o estadiamento pelo PET-CT em relação ao CT foi concordante em 55% dos casos, supra-

estadiou 32% e infra-estadiou 13% dos pacientes, e estes resultados também aproximam-se dos obtidos no estudo desenvolvido, que apresentou concordância em 60% dos casos, supra-estadiou 24% e infra-estadiou 16% dos pacientes. Assumiu-se, também, nos LH, para a realização de comparações entre os estudos, que o estadiamento estabelecido pelo padrão referencial no estudo desenvolvido (associação de métodos, somatória dos resultados do PET-CT e CT) equivaleria ao estadiamento estabelecido pelo PET-CT mais o CT no estudo de RAANANI et al. (2006). No estudo de RAANANI et al. (2006) a concordância entre PET-CT mais o CT e o CT isolado ocorreu em 57% dos casos e, supra-estadiou 34% e infra-estadiou 9% dos pacientes, e estes resultados, praticamente, não diferem do estudo desenvolvido, em que a concordância entre PET-CT mais o CT (padrão referencial) e o CT isolado ocorreu em 60% dos casos, supra-estadiou 28% e infra-estadiou 12% dos pacientes.

Analisando-se as mudanças das propostas terapêuticas para os respectivos estadiamentos, no estudo de RAANANI et al. (2006), nos LNH, a alteração ocorreu em 25% dos casos de PET-CT em relação ao CT, em 26% dos casos de PET-CT mais o CT em relação ao CT e em 9% dos casos de PET-CT em relação ao PET-CT mais o CT; nos LH, a alteração ocorreu em 45% dos casos de PET-CT em relação ao CT, em 32% dos casos de PET-CT mais o CT em relação ao CT e em 9% dos casos de PET-CT em relação ao PET-CT mais o CT. No estudo desenvolvido foram referidas alterações na proposta de terapia, após os resultados do PET-CT em relação ao CT,

em 28 % dos LH e em 37,5 % dos LNH, e estes resultados são diferentes do estudo de RAANANI et al. (2006), principalmente nos LH.

As diferenças entre os estudos quanto aos estadiamentos podem ser atribuídas, além de outros fatores, pela diferença entre as populações, pois no estudo de RAANANI et al. (2006), predominaram pacientes em estádios avançados nos LNH (66%) e iniciais nos LH (70%).

Considerando-se os estadiamentos pelo PET-CT e PET-CT mais o CT, os autores concluem que com a utilização do PET-CT no estadiamento dos LH e LNH, o uso do CT pode ser desnecessário na maioria dos casos, entretanto, acredita-se que são necessários mais estudos, neste contexto, para o desuso do CT na prática clínica do estadiamento dos Linfomas na vigência da realização do PET-CT pelos pacientes.

HERNANDEZ-MARAVEZ et al. (2006) avaliaram a detecção de sítios de lesões e a definição do estadiamento clínico em pacientes com Linfomas entre PET-CT baixa dose de Kv sem contraste venoso, PET-CT com CT alta dose de Kv com contraste venoso, PET e CT com contraste venoso e estabeleceram concordâncias entre os resultados do PET-CT e CT quanto ao envolvimento nodal, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodal, bem como entre os estádios clínicos estabelecidos pelos métodos.

Neste estudo foram encontradas concordâncias entre os resultados do PET-CT alta dose de Kv e PET-CT baixa dose de Kv e consideradas total no segmento cervical e quase perfeita nos segmentos torácico e abdômino-pélvico.

As concordâncias entre os métodos PET-CT e CT no estudo HERNANDEZ-MARAVEZ et al. (2006) foram, respectivamente, de 93%, 89%, 91% e 76% para os envolvimento nodal cervical, nodal torácico, nodal abdômino-pélvico e extra-nodal.

No estudo desenvolvido foram encontradas concordâncias entre os métodos, respectivamente, de 76%, 84%, 80%, 92% e 88% para os envolvimento nodal cervical, nodal torácico, nodal abdominal, nodal pélvico e extra-nodal.

Os valores encontrados de concordâncias no estudo desenvolvido em relação ao do estudo de HERNANDEZ-MARAVEZ et al. (2006) são inferiores para os envolvimento nodais cervical e torácico e superior para o extra-nodal. Nas regiões abdominal e pélvica, a comparação segmento a segmento foi prejudicada porque no estudo desenvolvido as regiões abdominal e pélvica foram analisadas separadamente.

Deve-se considerar que no estudo de HERNANDEZ-MARAVEZ et al. (2006), os resultados dos métodos e as respectivas análises não foram feitas separadamente para os LH e LNH como no estudo desenvolvido, o que pode ajudar a explicar as diferenças obtidas. Em relação à definição dos estádios clínicos, HERNANDEZ-MARAVEZ et al. (2006) encontraram concordância entre PET-CT e CT de 93,25% nos LH e 67,8% nos LNH, valores estes superiores aos encontrados no estudo desenvolvido, e as discordâncias resultaram em supra-estadiamento de 6,25% nos LH e 32,2% nos LNH e em mudança da proposta terapêutica, no geral, em 14,8% após os resultados do PET-CT.

Os autores não relataram quais os estádios clínicos foram predominantes na população estudada, de doença localizada ou doença avançada, porque caso fossem de doença avançada, as diferenças encontradas poderiam ser explicadas pelo menor impacto dos resultados do PET-CT neste grupo.

Não foram encontrados estudos na literatura que comparavam a concordância dos resultados entre PET-CT e CT bem como o número de sítios anatómicos de acometimentos nodais, por segmento, e extra-nodais, paciente a paciente, e separadamente nos LH e LNH. Somente foi encontrado o estudo de VIGIL et al. (2006), mas que comparou PET-CT com baixa dose de Kv com PET-CT com alta dose de Kv, segmento a segmento, em pacientes com Linfomas (LH e LNH).

Neste estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre PET-CT com baixa dose de Kv e PET-CT alta dose de Kv quanto ao número detectado de sítios acometidos nodais e extra-nodais, apesar do número de sítios extra-nodais no PET-CT alta dose ter sido maior.

Em relação ao estadiamento clínico, houve perfeita concordância entre PET-CT com baixa dose de Kv com PET-CT com alta dose de Kv, e resultado semelhante, também, foi encontrado no estudo de HERNANDEZ-MARAVEZ et al. (2006).

Analisando-se apenas os resultados do PET-CT com baixa dose de Kv do estudo de VIGIL et al. (2006), foram encontrados valores de detecção de acometimentos nodais cervical, torácico e abdominal e extra-nodal respectivamente, de 66%, 74%, 57% e 78%. Comparando-se com o estudo

desenvolvido, notou-se expressiva diferença significativa de detecção de doença extra-nodal pois apenas houve detecção de doença extra-nodal pelo PET-CT em 28% de todos os pacientes(LNH e LH) no estudo desenvolvido, e que pode ser explicada, principalmente, pelas diferenças das populações, pois no estudo de VIGIL et al. (2006) predominaram pacientes com doença avançada (78%) e em estágio IV (64%).

SCHAEFER et al. (2004) avaliaram as concordâncias entre os resultados do PET-CT e CT em pacientes com Linfomas (LH e LNH) e encontraram, concordância quase perfeita ($kappa= 0,84$) para o acometimento nodal e moderada ($kappa= 0,50$) para o acometimento extra-nodal, entretanto, apesar das análises estatísticas não terem sido feitas separadamente para os LH e LNH e nem por segmento corpóreo, as populações são semelhantes, com predomínio de estádios em doença localizada, os resultados são diferentes dos encontrados, predominantemente para a avaliação do acometimento nodal, pois o estudo desenvolvido apresentou valores bem menores de concordâncias, excetuando-se para a região pélvica, e valores mais próximos na avaliação extra-nodal. Estes valores mais elevados de concordâncias no estudo de SCHAEFER et al. (2004) podem ser atribuídos ao fato de que a maioria dos pacientes participantes (69%) deste estudo estavam em situação de reestadiamento logo após o tratamento, com altos índices de PET-CT e CT negativos, concordantes entre si, o que pode ter elevado o valor da concordância nodal geral entre os métodos.

No estudo desenvolvido, considerando-se o número de sítios acometidos detectados pelo PET-CT e CT, houve diferença estatística entre o número de sítios nodais totais detectados pelo PET-CT em relação ao CT, ou seja, o PET-CT detectou maior número de sítios nodais totais nos LH e nos LH que o CT. Entretanto, não se observa diferença estatística nas análises por segmento corpóreo e extra-nodal. Esta inexistência de diferença pode ser atribuída ao pequeno número de sítios isoladamente acometidos.

Algumas considerações finais gerais podem ser feitas sobre o estudo desenvolvido e são elas:

Predominaram pacientes em estádios iniciais nos LH (60%) e LNH (56,3%).

O PET-CT dedicado com FDG-F-18 e os métodos convencionais apresentaram concordância estatística na definição dos estádios clínicos I, II, III e IV dos pacientes com Linfomas, e esta foi maior nos pacientes com LH (64%, moderada) em relação aos LNH (50%, fraca). As discordâncias resultaram, predominantemente, em supra-estadiamento pelo PET-CT em relação ao CT nos LH (24%) quanto nos LNH (37,5%), ou seja, o PET-CT teve maior impacto sobre o estadiamento dos LNH.

O PET-CT dedicado com FDG-F-18 e os métodos convencionais apresentaram concordância estatística (80%, moderada) na definição do estadiamento em grupos de doenças localizada (estádios I e II) e avançada (estádios III e IV) e as discordâncias resultaram, predominantemente, em infra-estadiamento (12%) pelo PET-CT em relação ao CT. Nos LNH, os métodos não apresentaram concordância estatística na definição dos grupos

de doenças localizada e avançada, ou seja, o PET-CT e o CT ofereceram informações diferentes estatisticamente e, portanto, nos LNH, o PET-CT é um método que deve somar-se ao CT.

Os resultados do PET-CT e CT quanto ao acometimento nodal, nos diferentes segmentos corpóreos, e extra-nodal, em geral, apresentaram boas (moderadas e fortes) concordâncias nos LH e LNH, predominando as concordâncias negativas, no sentido de exclusão do acometimento pela doença. A menor concordância (única fraca) ocorreu no segmento torácico nos LNH e as maiores concordâncias ocorreram no segmento pélvico nos LH e LNH. As discordâncias entre os resultados foram, predominantemente, por resultados PET-CT positivos e CT negativos, geralmente devido à detecção de acometimento da doença em linfonodos de tamanho habitual. Os casos CT positivos e PET-CT negativos ocorreram, predominantemente, nos reestadiamentos após confirmação de recidiva da doença e deveram-se a linfonodos com aumento do tamanho, porém, sem aumento da atividade metabólica.

O PET-CT detectou, em relação ao CT, com significância estatística, maior número de sítios nodais totais de acometimento nos LH quanto nos LNH, entretanto, não foram encontradas diferenças nas análises por segmento corpóreo e extra-nodal.

Algumas limitações podem ser consideradas no estudo desenvolvido, apesar da situação traduzir a real rotina do onco-hematologista ao se definir o estadiamento clínico para escolher e iniciar a estratégia de terapia mais adequada.

A primeira delas e, provavelmente, a mais importante, foi a ausência de verificação das discordâncias encontradas, bem como dos falsos positivos e falsos negativos dos resultados do PET-CT e CT, permitindo a definição de um padrão referencial melhor ou o mais próximo possível do padrão ouro. Estas discordâncias poderiam ter sido confirmadas por outros métodos diagnósticos, porém, poderão, futuramente, ser reanalisadas e, retrospectivamente, o padrão referencial ser validado ou reestabelecido com base em exames que todos os pacientes participantes subsequentemente realizaram de PET-CT entre o segundo e terceiro ciclo e PET-CT e CT após o término da quimioterapia, além da evolução clínica.

O PET-CT com FDG-F-18 realizado no estadiamento dos pacientes com Linfomas (exame basal pré-quimioterapia), ao expressar através dos valores de SUV as taxas de consumo de glicose, contribuiu com uma nova informação, a caracterização funcional da resposta à terapia das lesões, objeto já em análise e que constitui o seguimento deste estudo, e permitirá a avaliação do impacto do método no manejo clínico destes pacientes.

6 CONCLUSÕES

- 1) Houve concordância estatística entre os métodos na definição dos estádios clínicos I, II, III e IV, nos LH e LNH, porém, o PET-CT com FDG-F-18 em relação ao CT elevou o estadiamento em mais de um terço dos pacientes com LNH e em cerca de um quarto dos pacientes com LH;
- 2) Nos LH, houve, também, concordância estatística entre os métodos na definição dos grupos de doenças localizada (estádios I e II) e avançada (estádios III e IV);
- 3) Nos LNH, não houve concordância estatística entre os métodos na definição dos grupos de doenças localizada (estádios I e II) e avançada (estádios III e IV);
- 4) O PET-CT detectou maior número de sítios nodais totais de acometimento nos LH e LNH.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alessio AM, Kinahan PE, Cheng PM, Vessele H, Karp JS. PET/CT scanner instrumentation, challenges and solutions. **Radiol Clin North Am** 2004; 42:1017-32.

Bar-Shalom R, Mor M, Yefremov N, Goldsmith SJ. The value of Ga-67 scintigraphy in staging and monitoring the response of lymphoma to treatment. **Semin Nucl Med** 2001; 31:177-90.

Bar-Shalom R, Yefremov N, Haim N, et al. Camera-based FDG PET and 67 Ga SPECT in evaluation of lymphoma: comparative study. **Radiology** 2003; 227: 353-60.

Beyer T, Townsend, DW, Brun T et al. A combined PET-CT scanner for clinical oncology. **J Nucl Med** 2000; 41:1369-79.

Brennan DD, Gleeson T, Coate LE et al: A comparison of whole-body MRI and CT for the staging of Lymphoma. **AJR** 2005; 185: 711-6.

Buchmann I, Moog F, Schirrmeister H. Positron emission tomography for detectetion and staging of malignant lymphoma. Recent results. **Cancer Res** 2000; 156:78-89.

Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. **Cancer** 2001a; 91:889-99.

Buchmann I, Reske SN. Novel imaging techniques in NHL: clinical results with PET imaging. **Ann Hematol** 2001b; 80:B54-7.

Burton C, Ell P, Lynch D. The role of PET imaging in lymphoma. **Br J Haematol** 2004; 126:772-84.

Carbone P, Kaplan HS, Muschoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. **Cancer Res** 1971; 31:1860.

Carr R, Barrington SF, Madan B. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. **Blood** 1998; 91:3340-6.

Cerci JJ, Pracchia LF, Soares-Junior J, Linardi CCG, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 18F-Fluoro-2-deoxy-d-glucose for initial staging of Hodgkin Lymphoma: a single center experience in Brazil. **Clinics** 2009; 64:491-8.

Chiattonne CS. Linfomas não-Hodgkin. In: Guimarães JRQ, editor. **Manual de oncologia**. 3 ed. São Paulo: BBS Editora, 2008. p.391-429.

Elstrom R, Guan L, Baker G. Utility of FDG-PET scanning by Who classification. **Blood** 2003; 101:3875-6.

Friedberg JW, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: current status. **Oncologist** 2003; 8:438-47.

Fueger BJ, Yeom K, Czernin J, Sayre JW, Phelps ME, Allen-Auerbach MS. Comparison of CT, PET, and PET/CT for staging of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. **Mol Imaging Biol** 2009; 11:269-74.

Gdeedo A, Van SP, Corthouts B, Van MF, Van MJ, Van ME. Prospective evaluation of computed and mediastinoscopy in mediastinal lymphonode staging. **Eur Respir J** 1997; 10:1547-51.

Ha CS, Choe JG, Kong JS, et al. 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** 2000; 89:1371-9.

Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, Von Schultess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. **Radiology** 2002; 225:575-81.

Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, Coya J, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. **Br J Haematol** 2006; 135:293-302.

Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. **Semin Nucl Med** 2005; 35:165-75.

Hoh CK, Glasoy J, Rosen P, et al. Hole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. **J Nucl Med** 1997; 38:343-8.

Hong S, Hahn J, Lee J, Bae S, Youn M. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging of malignant lymphoma compared with CT and 67-Ga. **Yonsei Med J** 2003; 44:779-86.

Hutchings M, Eigtvad AI, Specht L: FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. **Crit Rev Oncol Hematol** 2004; 52:19-32.

Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. **Ann Oncol** 2005; 16: 1160-8.

Hutchings M, Loft A, Hansen M. Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake. **Hematol Oncol** 2006a; 24:146-50.

Hutchings M, Loft A, Hansen M. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. **Haematologica** 2006b; 91:482-9.

Isasi CR, LU P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. **Cancer** 2005; 104:1066-74.

Jerusalem GH, Beguin YP. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Relationship between tracer uptake and pathological findings, including preliminary experience in the staging of low-grade NHL. **Clin Lymph** 2002; 3:56-61

Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Ann Oncol** 2001; 12:825-30.

Juweid ME, Cheson BD. Current concepts: positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. **New Engl J Med** 2006; 354:496-507.

Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Goldsmith S. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. **Cancer** 2002; 94:879-88.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics** 1977; 33:159-74.

Leukemia & Lymphoma Society. **Lymphoma**. last updated on 10/22/09. Available from: <URL:http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=7030> [2010 fev 06]

Lister TA, Crowther D, Lutcliffe SB. Report of a comitee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: The Cotsworld meeting. **J Clin Oncol** 1989; 7:1630-36.

Lu P. Staging and classification of lymphoma. **Semin Nucl Med** 2005; 35:160-4.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2010 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INC; 2009.

Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. lymphoma: role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. **Radiology** 1997; 203:795-800.

Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JPA. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of Lymphoma: a meta-analysis. **J Nucl Med** 2005; 46:958-63.

Pelosi E, Pregno P, Penna D, et al: Role of Whole body ¹⁸F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. **Radiol Med** 2008a; 1131:578-90.

Pelosi E, Penna D, Deandreis D, et al: FDG- PET in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. **Q J Nucl Med Mol Imaging** 2008b; 52:9-16

Phelps ME. PET: the merging biology and imaging into molecular imaging. **J Nucl Med** 2000; 41:661-81.

Price PM, Jones T. The role of PET scanning in radiotherapy. **Br J Radiol** 2005; 28(suppl 28):2-4.

Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? **Ann Oncol** 2006; 17:117-22.

Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. **Ann Hematol** 2007; 86:897-903.

Rini JN, Manalli EY, Hofman MA, et al. F-18 FDG versus Ga-67 for detecting splenic involvement in Hodgkin's disease. **Clin Nucl Med** 2002; 27:572-7.

Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging - do we need contrast - enhanced CT? **Radiology** 2004; 232:823-9.

Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, et al. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2007; 34:60-7.

Schiepers C, Filmont JE, Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2003; 30(suppl1):S82-8.

Schmidt GP, Haug AR, Schoenberg SO, et al. Whole body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. **Eur Radiol** 2006; 16:1216-25.

Schöder H, Noy A, Gonen M. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol** 2005; 23:4643-51.

Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma: A clinical perspective. **J Nucl Med** 2001; 42:609-10.

Specht L. 2-[18F]Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in staging, response, evaluation and treatment planning of Lymphomas. **Semin Radiat Oncol** 2007; 17:190-7.

Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with Lymphoma: initial experience. **Radiology** 2005; 237:1038-45.

Tomura N, Hirano H, Sashi R: Comparison of MR imaging and Ct in discriminating tumor infiltration of bone and bone marrow in the skull base. **Comput Med Imaging Graph** 1998; 22:41-51.

Townsend DW. A combined PET/CT scanner: the choices. **J Nucl Med** 2001; 42:533-4.

Townsend DW, Beyer T. A combined PET/Ct scanner: the path to true image fusion. **Br J Radiol** 2002; 75:S24-30.

Vigil BR, Léon NG, Pinilla I, Maraver DH, et al. PET/CT in Lymphoma: Prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. **J Nucl Med** 2006; 47:1643-8.

Von Schultess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. **Radiology** 2006; 238:405-22.

Wohrer S, Jaeger U, Kletter K. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. **Ann Oncol** 2006; 17:780-4.

Wytenbach R, Vock P, Tschappler H. Cross-sectional imaging with CT and/or MRI of pediatric chest tumors. **Eur Radiol** 1998; 8:1040-6.

ANEXOS

Anexo 1 - Classificação de Ann Arbor modificada

Estádio I: Envolvimento de uma única área nodal ou estrutura linfóide como baço, timo ou anel de Waldeyer.

Estádio II: Envolvimento de duas ou mais áreas nodais do mesmo lado do diafragma. Os lados direito e esquerdo do hilo pulmonar correspondem a uma área cada, independente do acometimento do mediastino.

Estádio III: Envolvimento de pelo menos uma área nodal em cada lado do diafragma.

Estádio IV: Envolvimento visceral (medula óssea, fígado, pulmão, ossos, pleura ou pele).

Anexo 2 - Carta de aprovação do Comitê Ética em Pesquisa



Hospital
A.C. Camargo

[Handwritten signature]
Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 30 de Novembro de 2007.

Ao

Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Ref.: Projeto de Pesquisa nº 1003/07

"Avaliação da aplicação do PET-CT dedicado com 18F-FDG no estadiamento dos Linfomas: Concordância com métodos convencionais".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital A.C. Camargo, em sua última reunião de 27/11/2007, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 30/10/2007, aprovaram a realização do estudo em referência, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão 2) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de compromisso do pesquisador com resoluções CNS;
- Declaração sobre o plano de recrutamento dos sujeitos de pesquisa, circunstâncias e responsáveis pela obtenção do TCLE;
- Declaração sobre os dados coletados, publicação dos dados e propriedade das informações geradas;
- Orçamento financeiro;
- Declaração de infra-estrutura e instalações;
- Declaração de colaboração do IPEN;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 6 meses.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 3 - Termo de consentimento



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PROJETO: AVALIAÇÃO DA APLICAÇÃO DO PET-CT DEDICADO COM FDG-F-18 NO ESTADIAMENTO DOS LINFOMAS: CONCORDÂNCIA COM MÉTODOS CONVENCIONAIS

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PACIENTE: _____

Sexo: ☐ masculino ☐ feminino **Data de nascimento:** ____/____/____

Documento de identidade n.: _____

Endereço: _____

Número: _____ **Complemento:** _____

Cidade: _____ **Estado:** _____

CEP: _____ **TEL:** _____

RESPONSÁVEL: _____

Sexo: ☐ masculino ☐ feminino **Data de nascimento:** ____/____/____

Documento de identidade n.: _____

Endereço: _____

Número: _____ **Complemento:** _____

Cidade: _____ **Estado:** _____

CEP: _____ **TEL:** _____

OBJETIVOS DO ESTUDO

Você foi convidado a participar deste estudo por ser portador de Linfoma. Existem exames de imagens a que os pacientes com Linfoma são submetidos para o estabelecimento do estadiamento clínico (avaliação da extensão da doença) como Tomografia computadorizada com contraste venoso (tórax, abdome, pelve e cervical), Ressonância magnética, Ultra-som e Cintilografia com Gálio-67. Outro exame de imagem a que pode ser submetido é o PET-

CT com 18F-FDG que é um exame que associa imagens de metabolismo da glicose com imagens anatômicas da tomografia computadorizada sem contraste. O objetivo deste estudo é avaliar o quanto o estadiamento clínico da doença estabelecido pelo exame de imagem convencional mais utilizado frequentemente que é a Tomografia computadorizada é concordante com o estabelecido pelo PET-CT. A sua participação no estudo não implicará em nenhum custo para você ou convênios.

PROCEDIMENTOS

Após a assinatura deste consentimento (autorização para o estudo), você será encaminhado para a realização do exame de PET-CT com 18F-FDG antes de iniciar a quimioterapia com o objetivo de estadiamento da doença e convidado a realizar novos exames, durante a quimioterapia (entre o segundo e terceiro ciclos) e após o término da quimioterapia com objetivo de avaliar a resposta ao tratamento submetido e, futuramente, correlacionar com a sobrevida livre de doença.

Você foi encaminhado pelo oncologista clínico ao Departamento de Imagem no setor de Medicina Nuclear portando todos os exames já realizados para a avaliação da doença para a realização de uma entrevista clínica com a pesquisadora que deverá dura de 45 minutos a 1 hora. Após a entrevista com a pesquisadora e avaliação da elegibilidade da participação no estudo, um exame de PET-CT (o primeiro) será marcado para você o mais breve possível de forma a não interferir na programação do início do tratamento. Os demais (segundo e terceiro) serão programados assim que iniciar o tratamento.

No dia da realização do exame, em jejum, você receberá a administração venosa de um material específico e encomendado previamente que é denominado 18F-FDG e produzido pelo IPEN-CNEN-SP. Este material é utilizado regularmente no setor de Medicina Nuclear para a realização deste exame sem quaisquer complicações e será doado pelo IPEN para a realização do exame. Antes da injeção venosa do 18F-FDG você terá a glicemia verificada através da realização de um exame denominado hemoglicoteste que utiliza punção capilar digital para certificar-se de que a glicemia encontra-se em níveis menores do que 200 mg/dl, pois acima destes valores a qualidade do exame pode estar prejudicada.

Você deverá dispor de pelo menos 3 horas do seu dia para a realização do exame previamente marcado pois deverá permanecer cerca de 30 minutos em repouso antes da injeção do 18F-FDG, aguardar cerca de 90 minutos para iniciar o exame após a injeção do 18F-FDG e cerca de 50 minutos a 1 hora para a obtenção das imagens do exame e verificação da sua qualidade técnica. Ressalto, porém, que este período poderá ser estendido se houver atraso no horário de entrega do material à instituição e há orientação rotineira no agendamento deste exame no setor aos pacientes que realizam este tipo de exame para que não assumam compromissos com horários previstos neste dia.

BENEFÍCIOS

A participação neste estudo tem como propósito avaliar o quanto, em nosso meio, o estadiamento clínico da doença estabelecido pelos métodos de imagens convencionais correlaciona-se com os achados de PET-CT. Os resultados obtidos nos exames de PET-CT serão correlacionados, além dos exames de imagens convencionais, com a evolução clínica e a resposta ao tratamento. Os resultados do estudo poderão beneficiar todos os pacientes com Linfoma de forma a avaliar o quanto o PET-CT, em nosso meio, alterará o estadiamento e o possível impacto no tratamento.

RISCOS

Os riscos previstos são aqueles envolvidos com a sensação de dor que poderá ocorrer quando for realizada a punção capilar digital com agulha de insulina ("picada no dedo com agulha pequena e fina para obtenção de gota de sangue") para a verificação da glicemia e na punção venosa com escalpe para a injeção do 18F-FDG. Há, ainda, o risco de extravasamento dérmico do material injetado venosamente, mas, que caso ocorra, não implicará em nenhuma lesão de órgão e, também, o risco de possível infecção após as punções citadas, mas que são minimizadas com assepsia adequada.

CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade das suas informações será mantida. Apenas as pessoas envolvidas diretamente nesse estudo poderão verificar as informações se necessário. Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicar o tratamento.

A identidade dos pacientes será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética terão acesso aos registros.

Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o Doutor Eduardo Nóbrega Pereira Lima no telefone 2189 5000 ramal 1048. Se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital do Câncer – SP, pelo telefone 2189-5020.

Declaro que fui esclarecido: sobre os procedimentos, riscos e benefícios sobre este estudo; que tenho liberdade em retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo a continuidade do meu tratamento; que não haverá remuneração financeira para este estudo; a minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial.

Concordo em participar deste estudo.

São Paulo, ____ de _____ de ____.

Assinatura do paciente ou responsável/representante local

Assinatura do pesquisador ou representante

Anexo 4 - Ficha de dados da pesquisadora

Iniciais do nome:

nº paciente:

Sexo: () M – 1 F – 2

Peso: Kg

Data de nascimento:

Idade:

Registro hospitalar:

Médico oncologista:

Classificação do linfoma: () LH – 1 LNH – 2

Subtipo histológico:

Biópsia que confirmou o diagnóstico

Local:

Índice de proliferação celular Ki-67:

Biópsia de medula óssea

Resultado:

Exames(positivo, negativo, indeterminado)

CT CRÂNIO-CERVICAL:

Data:

Cervical direita:

Cervical esquerda:

Supra-clavicular direita:

Supra-clavicular esquerda:

Submandibular:

Nasofaringe (anel de Waldeyer):

Amígdala direita:

Amígdala esquerda:

Osso (especificar região):

Outro sítio:

CT TÓRAX:

Data:

Pré-vascular:

Pré-traqueal:

Infra-carinal:

Para-traqueal direita:

Para-traqueal esquerda:

Hilo pulmonar direito:

Hilo pulmonar esquerdo

Aórtico-pulmonar ou sub-aórtico:

Para-aórtico esquerdo:

Mamária interna ou retroesternal:

Para-cardíaca:

Para-esofágico:

Axila direita:

Axila esquerda:

Diafragmático:

Pulmão direito:

Pulmão esquerdo:
Osso (especificar região):
Outro sítio:

ABDOME/PELVE:

Hilo hepático:
Mesentério:
Hilo esplênico:
Para-aórtico :
Inter-aórto-caval:
Peri-pancreático:
Retro-crural ou paravertebral direito:
Retro-crural ou paravertebral esquerdo:
Retro-peritoneal:
Íliaca comum:
Íliaca interna direita:
Íliaca interna esquerda:
Íliaca externa direita:
Íliaca externa esquerda:
Inguinal direita:
Inguinal esquerda:
Pré-sacral:
Fígado:
Estômago:
Baço:
Intestino:
Osso (especificar região):
Outro sítio:

PET-CT: (positivo, negativo, indeterminado)
(anotar valores dos SUVs máximo e mínimo))

CRÂNIO-CERVICAL:

Data:
Cervical direita:
Cervical esquerda:
Supra-clavicular direita:
Supra-clavicular esquerda:
Submandibular:
Nasofaringe (anel de Waldeyer):
Amígdala ou pilar amigdaliano direitos:
Amígdala ou pilar amigdaliano esquerdos:
Osso (especificar região):
Outro sítio:

CT TÓRAX:

Data:
Pré-vascular:
Pré-traqueal:
Infra-carinal:
Para-traqueal direita:
Para-traqueal esquerda:
Hilo pulmonar direito:
Hilo pulmonar esquerdo
Aórtico-pulmonar ou sub-aórtico:
Para-aórtico esquerdo:
Mamária interna ou retroesternal:
Para-cardíaca:
Para-esofágico:

Axila direita:
Axila esquerda:
Diafragmático:
Pulmão direito:
Pulmão esquerdo:
Osso (especificar região):
Outro sítio:

ABDOME/PELVE:

Data:
Hilo hepático:
Mesentério:
Hilo esplênico:
Para-aórtico :
Inter-aórto-caval:
Peri-pancreático:
Retro-crural ou paravertebral direito:
Retro-crural ou paravertebral esquerdo:
Retro-peritoneal:
Íliaca comum:
Íliaca interna direita:
Íliaca interna esquerda:
Íliaca externa direita:
Íliaca externa esquerda:
Inguinal direita:
Inguinal esquerda:
Pré-sacral:
Fígado:
Estômago:
Baço:
Intestino:
Osso (especificar região):
Outro sítio:

MEDULA OSSEA:

ESTADIAMENTO PELO PET-CT:

ESTADIAMENTO PELO CT:

ESTADIAMENTO REFERENCIAL:

MUDANÇA NA PROPOSTA DE TERAPIA:

Anexo 5 - Ficha de dados do radiologista

Iniciais do nome:

nº paciente:

Avaliação realizada pelo médico radiologista: () 1 () 2

Exames(positivo, negativo, indeterminado)

CT CRÂNIO-CERVICAL:

Data:

Cervical direita:

Cervical esquerda:

Supra-clavicular direita:

Supra-clavicular esquerda:

Submandibular:

faringe (anel de Waldeyer):

Amígdala ou pilar amigdaliano direitos:

Amígdala ou pilar amigdaliano esquerdos:

Osso (especificar região):

Outro sítio:

CT TÓRAX:

Data:

Anterior ou retroesternal:

Superior:

Pré-vascular:

Pré-traqueal:

Infra-carinal:

Para-traqueal direita:

Para-traqueal esquerda:

Hilo pulmonar direito:

Hilo pulmonar esquerdo

Aórtico-pulmonar ou sub-aórtico:

Para-aórtico:

Mamária interna ou paraesternal:

Para-cardíaca:

Para-esofágico:

Axila direita:

Axila esquerda:

Diafragmático:

Pulmão direito:

Pulmão esquerdo:

Osso (especificar região):

Outro sítio:

ABDOME/PELVE:

Hilo hepático:

Mesentério:

Hilo esplênico:

Para-aórtico :

Inter-aorto-caval:

Peri-pancreático:

Retro-crural ou paravertebral direitos:

Retro-crural ou paravertebral esquerdos:

Retro-peritoneal:

Ilíaca comum:
Ilíaca interna direita:
Ilíaca interna esquerda:
Ilíaca externa direita:
Ilíaca externa esquerda:
Inguinal direita:
Inguinal esquerda:
Pré-sacral:
Fígado:
Estômago:
Baço:
Intestino:
Osso (especificar região):
Outro sitio:

Anexo 6 - Ficha de dados do médico nuclear

Iniciais do nome:

n° paciente:

Avaliação realizada pelo médico nuclear: () 1 () 2

PET-CT: (positivo, negativo, indeterminado)

(anotar valores dos SUVs máximo e mínimo)

CRÂNIO-CERVICAL:

Data:

Cervical direita:

Cervical esquerda:

Supra-clavicular direita:

Supra-clavicular esquerda:

Submandibular:

Nasofaringe (anel de Waldeyer):

Amígdala ou pilar amigdaliano direitos:

Amígdala ou pilar amigdaliano esquerdos:

Osso (especificar região):

Outro sítio:

TÓRAX:

Pré-vascular:

Pré-traqueal:

Infra-carinal:

Para-traqueal direita:

Para-traqueal esquerda:

Hilo pulmonar direito:

Hilo pulmonar esquerdo

Aórtico-pulmonar ou sub-aórtico:

Para-aórtico esquerdo:

Mamária interna ou retroesternal:

Para-cardíaca:

Para-esofágico:

Axila direita:

Axila esquerda:
Diafragmático:
Pulmão direito:
Pulmão esquerdo:
Osso (especificar região):
Outro sítio:

ABDOME/PELVE:

Hilo hepático:
Mesentério:
Hilo esplênico:
Para-aórtico :
Inter-aorto-caval:
Peri-pancreático:
Retro-crural ou paravertebral direitos:
Retro-crural ou paravertebral esquerdos:
Retro-peritoneal:
Íliaca comum:
Íliaca interna direita:
Íliaca interna esquerda:
Íliaca externa direita:
Íliaca externa esquerda:
Inguinal direita:
Inguinal esquerda:
Pré-sacral:
Fígado:
Estômago:
Baço:
Intestino:
Osso (especificar região):
Outro sítio:

MEDULA OSSEA: