



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Aline Navega Biz

**Custo-efetividade do uso da tomografia de emissão de pósitrons
(PET scan) no estadiamento inicial do câncer de esôfago**

Rio de Janeiro

2019

Aline Navega Biz

**Custo-efetividade do uso da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET scan)
no estadiamento inicial do câncer de esôfago**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Área de concentração: Política, Planejamento e Administração em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rosângela Caetano

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

B625 Biz, Aline Navega
Custo-efetividade do uso da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET scan) no estadiamento inicial do câncer de esôfago / Aline Navega Biz – 2019.
446 f.

Orientadora: Rosângela Caetano

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Tomografia por Emissão de Pósitrons – Teses. 2. Neoplasias esofágicas – Teses. 3. Avaliação da tecnologia biomédica – Teses. 4. Análise custo-benefício – Teses. 5. Revisão sistemática como assunto – Teses. I. Caetano, Rosângela. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616-006.6:60-7

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Aline Navega Biz

**Custo-efetividade do uso da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET scan)
no estadiamento inicial do câncer de esôfago**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Política, Planejamento e Administração em Saúde.

Aprovada em 28 de maio de 2019.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rosângela Caetano

Instituto de Medicina Social – UERJ

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Marisa Santos

Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dra. Claudia Cristina de Aguiar Pereira

Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. José Ueleres Braga

Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Ricardo Ewbank

Instituto de Medicina Social - UERJ

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha mãe Alzimar e meu irmão Rafael.

AGRADECIMENTOS

A escrita na pós-graduação muitas vezes acaba se tornando muito técnica, e porque não difícil, sobretudo quando nos preocupamos com a correta referência à literatura sobre o tema que escolhemos e estimativas numéricas. Aqui nesta pequena parte da tese, gostaria de falar de afetos, que a meu ver são igualmente importantes para o sucesso de qualquer aluno nesta trajetória, e não poderia ser diferente no meu caso.

Primeiramente, e acima de tudo, eu gostaria de agradecer à minha mãe. Tenho certeza de que a área de pesquisa em saúde coletiva não fazia parte das suas expectativas para o meu futuro. Ainda assim, você me apoiou em cada etapa e sentiu orgulho de cada conquista. Além da minha vida, me deu amor, carinho, as melhores condições para que eu desenvolvesse minhas habilidades desde os primeiros momentos de vida. Nos últimos anos, além de abrigo físico e emocional, permitiu que minhas preocupações se restringissem às acadêmicas. Foi meu porto seguro quando duvidei de mim mesma e das minhas escolhas. Obrigada, mãe, por tudo. Sem você, nenhuma linha desta tese seria possível. Te amo mais a cada dia.

Rafael, meu irmão, pouco nesta vida me importa além da sua felicidade. Espero que possa ter em mim uma melhor amiga, a quem compartilhar os momentos difíceis e as vitórias. Nunca se esqueça que não importa a distância, estaremos sempre juntos. Você e mamãe são meus maiores tesouros, e morro de saudades dos dois todos os dias.

Bernardo, meu amor, não tenho nem palavras para descrever esse processo ao seu lado. Só tenho a agradecer por também ter se dedicado ao sucesso desta empreitada. Foste meu suporte incansável, me deste alimento não apenas físico, mas também forças para continuar. Poucos sabem do amor e apoio fundamental que me deste, e o quanto também amadureceu ao longo do caminho. Agora sei o verdadeiro significado de companheirismo. Esta tese também é conquista sua. Espero compartilhar muitos anos e alegrias ao seu lado, seja em que lugar do mundo for.

Minha querida orientadora Rosângela Caetano, obrigada por tantos anos de parceria. Você me ensinou a ser uma profissional dedicada, íntegra, uma verdadeira

pesquisadora, e se Deus permitir, uma ótima professora. Seu olhar vai além do acadêmico, e espero sempre colocar em prática seus ensinamentos. Obrigada por me apoiar em momentos decisivos neste último ano e em meus momentos de dúvida e insegurança. Espero levar comigo esta parceria e amizade por muitos anos ainda. Não posso deixar de agradecer também ao César e ao Lucas, não só por cuidarem de você, mas também pelo carinho que sempre tiveram comigo.

A Deus, meus anjos da guarda e protetores, obrigada pela minha vida e por permitirem que as portas certas se abrissem no meu caminho. Aos meus avós Maria Alzira e Pai Chico, que já partiram deste plano, meu amor e minha eterna saudade.

Minha família a quem tanto estimo, obrigada por compartilharem comigo não apenas os genes, mas toda uma vida de ensinamentos e carinho que vai além dos laços sanguíneos. Meu agradecimento em especial para minha afilhada Rafaela, minhas tias Rozimar, Rosângela, Helen, e minhas primas Lisiane, Jaque, Helena, Nice e Nina. Vocês são meu exemplo de superação. Hélio e Márcio, obrigada por também fazerem parte desta família e apoiarem mulheres fantásticas.

Minhas amigas Julia, Fernanda, Mariana, Natache, Livia, Vivian, Ester, Luciana, Helena, Carol, Luciene, Paula, Renata e tantas outras, obrigada por estarem sempre presentes, ainda que a distância tenha tornado os encontros mais raros. Sem vocês, minha vida seria sem graça e triste. Obrigada por tanto amor, risadas, momentos de paz, alegria e conforto ao lado de vocês. Àquelas que são mães, obrigada pela coragem de abraçar a maternidade, por compartilhar os desafios e momentos reais, vocês são meus exemplos. Um beijo especial para Marina, Duda, Manu, Clarinha, Lis, Paco, Pedro, Rafa, Bento, João e Tiago, que vocês possam se tornar adultos tão fantásticos quanto suas mães. Às que não são mães, obrigada igualmente por compartilhar suas vidas comigo e os desafios da vida adulta.

Também cabe aqui um espaço aos amigos que fiz ao longo da minha trajetória. Primeiramente os colegas do grupo de pesquisa (Ione, Elaine, Dani, Pamela, Erica, Rondi e tantos outros), obrigada por tornarem o nosso espaço acadêmico um espaço gentil, carinhoso, de aprendizado sem rivalidades, meu eterno carinho e admiração. Um abraço aos amigos do IMS, em especial mas não restrito, à Robertinha (minha gêmea amada), Leandro (meu primeiro e querido amigo no IMS), Ismael, Thais, Raquéis, Gabis, Thiago e tantos outros. Aprendi com cada um de vocês lições valiosas sobre companheirismo, luta, saúde, SUS, e

sobretudo amizade. Paulinha, a quem tenho tido maior contato nos últimos meses, obrigada pelo apoio, tem sido muito bom poder conhecê-la melhor e compartilhar tantas descobertas.

Meu obrigada especial também aos colegas do Núcleo de avaliação de tecnologias do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS-INC): Marisa, Kátia, Priscilla, Vivi, Pedro, Vê, Aline N, Marcinha, Carlos, Bernardo e Bráulio. Obrigada pela oportunidade de compartilhar tantos momentos de alegria, crescimento, aprendizado e troca afetiva. Foi um prazer e honra trabalhar com vocês. Não tenho nem como descrever o quanto vocês me acrescentaram nos meses de convivência, ainda que tenham sido poucos a meu ver. Espero levá-los comigo para sempre, amigos.

A nossos amigos de Sheffield, que há tão pouco chegaram em nossa vida, mas desde então a tem tornado tão mais prazerosa: Carol Chaves, Tiago, Davi, Carol Linhares, Rodrigo, Matheus, Lígia, Tatiana, Danis, Fabrício, Yvonne, Helene, John, Mozart e Niele. O que seria de nós sem o acolhimento carinhoso e amizade fácil com cada um de vocês. Esperamos poder partilhar de muitos momentos felizes neste grupo de amigos já tão especial para nós.

Márcia Pinto. Olhando para trás, como não a eleger como uma das grandes responsáveis por tudo isto? Eu, que jamais havia cogitado me tornar uma pesquisadora, nem pestanejei quando deste a sugestão para ir fazer mestrado no IMS com a Rose. Por isto e pelos projetos em que trabalhamos juntas, minha eterna gratidão. Espero ainda atuar em diversas parcerias ao seu lado.

Obrigada também ao Roberto Iglesias por tantos ensinamentos profissionais, especialmente por ter me dado uma oportunidade quando eu me encontrava tão desacreditada do meu futuro profissional, e por continuar sendo uma espécie de mentor por tantos anos. Sinto falta, de certa forma, dos nossos dias de prática do *advocacy*. Você me ensinou na prática (e um pouco na marra) sobre o processo de construção de políticas públicas, e como brigar de maneira profissional pelo bem da saúde da população. Paula Johns, Anna Monteiro, Denize e demais meninas da ACT, obrigada pelo tempo que trabalhamos juntas, e por estenderem a amizade para além do mundo profissional.

Ao IMS e à UERJ, obrigada por ter sido minha casa por sete anos. Que continue resistindo bravamente aos constantes ataques (#UERJRESISTE) e tenha espaço não apenas para continuar formando profissionais de ótima qualidade, mas sendo símbolo de luta, resistência e coragem, um alicerce para toda a comunidade

do estado do Rio. Aos meus professores, muito obrigado pelos aprendizados adquiridos dentro e fora de sala de aula ao longo de tantos anos, em especial Claudia Leite, Washington, Ruben, Kenneth, Ueleres. Aos funcionários do IMS Silvia, Eliete, Aline, Simone, Vitor, Ana Silvia, seu Zé, Alekssandra, obrigada por seu trabalho incansável por este Instituto.

À PUC e aos funcionários da biblioteca (Beto, Daniel, Guilherme, Carlos, Bruna, Gabriela, Felipe e outros), por fornecerem por dois anos espaço tão acolhedor onde eu pudesse desenvolver as tarefas necessárias para o desenvolvimento deste trabalho. O processo da escrita é sempre solitário, agradeço por o tornarem menos árduo com simpatia e dedicação, não apenas ao espaço como àqueles que dele usufruem.

Também gostaria de agradecer especialmente aos membros das minhas bancas de qualificação e defesa, Denizar, Cláudia, Ueleres, Ricardo, Marisa, pelas contribuições valiosas para o aprimoramento deste trabalho. Um obrigada especial ao Ricardo, por ter examinado a tese com olhar tão generoso.

Um agradecimento especial ao Dr. Flávio Sabino, pelo auxílio fundamental nas dúvidas sobre o manejo dos pacientes com a neoplasia aqui tratada. Sem sua generosidade, este trabalho possivelmente não estaria completo. Obrigada por dedicar parte do seu tempo em ajudar uma pesquisadora desconhecida.

Finally, I would like to thank my colleagues from the School of Health and Related Research (SchARR) at The University of Sheffield, for your generosity and for the opportunity of working with you. A special thanks to Paul, Matt, Alan, Alice, Sue, Jean, Rashid, Lesley, Kate, Praveen, and many others. You have been so patient and open to a new foreign colleague, and took the time to not only teach me so much about HTA and Health Economics, but also to share good moments outside the office. You positively surprise me every single day; you make my days at the office and the work itself joyful. This thesis would not be finished without you. I consider the decision to move to Sheffield one of the best I have ever made. The University is, indeed, a remarkable place to study, teach and work, and I am truly blessed to be surrounded by extraordinary modelers, statisticians and systematic reviewers. I would like also to give my appreciation to the University itself for letting me experience first hand part of the infrastructure that allows its students to seek excellence. I hope I can collaborate with this group for many years yet to come.

“We all want to help one another. Human beings are like that. We want to live by each other’s happiness - not by each other’s misery. We don’t want to hate and despise one another. In this world there is room for everyone. And the good earth is rich and can provide for everyone. The way of life can be free and beautiful, but we have lost the way.

Greed has poisoned men’s souls, has barricaded the world with hate, has goose-stepped us into misery and bloodshed. We have developed speed, but we have shut ourselves in. Machinery that gives abundance has left us in want. Our knowledge has made us cynical. Our cleverness, hard and unkind. We think too much and feel too little. More than machinery we need humanity. More than cleverness we need kindness and gentleness. Without these qualities, life will be violent and all will be lost.”

Charles Chaplin, parte do discurso final do filme The Great Dictator

RESUMO

BIZ, Aline Navega. *Custo-efetividade do uso da Tomografia de Emissão de Póstrons (PET scan) no estadiamento inicial do câncer de esôfago*. 2019. 446f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

No câncer de esôfago, de elevada incidência e mortalidade no país, o estadiamento do câncer é um dos fatores mais importantes na definição da estratégia terapêutica a ser adotada e nas chances de seu sucesso. O uso da tomografia de emissão de pósitrons tem sido proposto de maneira substitutiva ou complementar às técnicas convencionais, ainda sem consenso acerca de seu valor clínico nesta indicação. Sua introdução pode também ter impacto significativo nos gastos em saúde do sistema. Foi realizada revisão sistemática da literatura sobre a acurácia da tecnologia no estadiamento inicial do câncer de esôfago. Examinou-se a eficiência comparativa decorrente da adição da tomografia de emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-TC) à estratégia diagnóstica convencional, baseada na tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia endoscópica (USE), através do desenvolvimento de modelo analítico de decisão, representado por coorte hipotética de 10.000 indivíduos com idade inicial de 60 anos, 75% homens, com tipo histológico de carcinoma de células escamosas e tumor em terço médio ou distal. O horizonte temporal compreendeu todo o período de vida dos indivíduos, e utilizou-se como medida de efetividade anos de vida adicionais gerados pela inclusão da tecnologia. Utilizou-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde como financiador da assistência em saúde. Foram considerados apenas custos médicos diretos relacionados com a assistência médica. Resultados foram descontados em 5%. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística. Na avaliação de linfonodos regionais e unidade de análise paciente, a sensibilidade e especificidade sumárias foram de, respectivamente, 41% (IC 95% 29%–55%) e 91% (IC 95% 85%–94%) para PET-TC e de 59% (IC 95% 48%–69%) e 83% (IC 95% 76%–88%) para PET simples. Na avaliação de metástases à distância para a unidade de análise paciente, foram obtidas sensibilidade e especificidade sumárias de 65% (IC 95% 41%–83%) e 96% (IC 95% 89%–98%) para PET-TC e de 75% (IC 95% 66%–82%) e 93% (IC 95% 91%–95%) para PET simples. Ambas as estratégias que avaliaram a introdução da PET-TC ao arsenal diagnóstico resultariam em aumento na efetividade e nos custos. A adição da PET-TC apenas para pacientes com resultado negativo para metástases à distância pela TC (estratégia 2) produziria 10,6 anos de vida adicionais e custo adicional de R\$ 11.689.055,95 em relação à estratégia de estadiamento convencional, resultando em razão de custo efetividade incremental descontada de R\$ 1.103.952,69 por ano de vida adicional. Já o estadiamento baseado na oferta da PET-TC para todos os pacientes geraria 7,55 anos de vida adicionais, a um custo de R\$ 13.467.972,09, sendo considerada dominada em relação à estratégia 2. As estimativas de sobrevida dos pacientes, as sensibilidades e/ou especificidades da biópsia, PET-TC e TC, a mortalidade pós-cirúrgica e a proporção de pacientes reavaliados como sem doença ou doença persistente após terapia neoadjuvante foram os parâmetros de maior impacto nos resultados. Os custos da adição da PET-

TC ao estadiamento do câncer esofágico não justificam sua incorporação ao sistema de saúde nacional, dados pequeno benefício e elevado custo adicionais.

Palavras-chave: Tomografia por Emissão de Pósitrons. Câncer do Esôfago.
Avaliação de tecnologias em saúde. Revisão Sistemática. Análise de Custo-efetividade.

ABSTRACT

BIZ, Aline Navega. *Cost-effectiveness of Positron Emission Tomography (PET scan) in the initial staging of oesophageal cancer*. 2019. 446f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Staging is one of the most important factors in defining the therapeutic strategy adopted and in the chances of its success in oesophagus cancer, a cancer of high incidence and mortality in the country. The use of positron emission tomography has been proposed in addition or to substitute conventional techniques, although there is no consensus about its clinical value in this indication. Its introduction may also have a significant impact on the health system's expenditures. A systematic review of the literature was performed on the accuracy of the technology in the initial staging of oesophageal cancer. The comparative efficiency of the addition of positron emission tomography associated with computed tomography (PET-CT) to the conventional diagnostic strategy, based on computed tomography (CT) and endoscopic ultrasonography (EUS), was examined. An analytical model was developed, which consisted of a hypothetical cohort of 10,000 individuals with initial age of 60 years, 75% of men, with squamous cell carcinoma and tumour located in the middle or distal third. Time horizon comprised the individuals' entire life span, and the measure of effectiveness was additional years of life generated by the inclusion of the technology. The perspective used was of the Brazilian Unified Health System as the funder of health care. Only direct medical costs related to medical care were considered. Costs and benefits were discounted at 5%. Univariate and probabilistic deterministic sensitivity analyses were performed. In regional lymph node evaluation and patient analysis, sensitivity and specificity were, respectively, 41% (95% CI: 29%–55%) and 91% (CI 95% 85%–94%) for PET-CT, and 59% (95% CI 48%–69%) and 83% (95% CI 76%–88%) for PET. In the evaluation of distant metastases for patient analysis, summary sensitivity and specificity of 65% (95% CI: 41%–83%) and 96% (95% CI 89%–98%) were obtained for PET-CT and of 75% (95% CI 66%–82%) and 93% (95% CI 91%–95%) for PET. Both strategies that evaluated the introduction of PET-CT to the diagnostic arsenal would result in an increase in effectiveness and costs. The addition of PET-CT only to patients with negative results by CT for metastatic metastasis (strategy 2) would produce an additional 10.6 years of life and an additional cost of R\$ 11,689,055.95 in relation to the conventional staging strategy, resulting in a discounted incremental cost effectiveness ratio of R\$ 1,103,952.69 per additional year of life. Staging based on PET-CT for all patients would generate an additional 7.55 years of life, at a cost of R\$ 13,467,972.09, which was considered to be dominated in relation to strategy 2. Parameters of greatest impact on results were patient survival estimates, sensitivities and/or specificities of biopsy, PET-CT and CT, post-surgical mortality and proportion of patients re-evaluated as being without or with persistent disease after neoadjuvant therapy. The costs of adding PET-CT to oesophageal cancer staging do not justify its incorporation into the national health system, given the small benefit and high additional cost.

Keywords: Positron-Emission Tomography. Esophageal Cancer. Health Technology Assessment. Systematic Review. Cost-Effectiveness Analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Fluxograma do manejo diagnóstico pelos quais percorreram os pacientes do estudo.....	89
Figura 2 –	Estrutura do modelo de análise de decisão do estadiamento de pacientes com câncer de esôfago.....	91
Figura 3 –	Estratégias sob comparação no estudo de custo-efetividade do PET-TC no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago.....	107
Figura 4 –	Fluxograma das etapas de realização da Revisão Sistemática, com respectivos resultados do número de estudos recuperados nas buscas, avaliados e excluídos em cada etapa de seleção.....	142
Figura 5 –	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET <i>scan</i> no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, por dimensão avaliada.....	163
Figura 6 –	Avaliação da preocupação em termos de aplicabilidade à pergunta de revisão dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET <i>scan</i> no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, por dimensão avaliada.....	163
Figura 7 –	Avaliação do risco de viés dos estudos que avaliaram a PET-TC incluídos na revisão sistemática da PET <i>scan</i> no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, por dimensão avaliada.....	165
Figura 8 –	Avaliação da preocupação em termos de aplicabilidade à pergunta de revisão dos estudos que avaliaram a PET-TC incluídos na revisão sistemática da PET <i>scan</i> no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, por dimensão avaliada.....	165
Figura 9 –	Gráfico de Forest relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	168
Figura 10 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	169
Figura 11 –	Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	171
Figura 12 –	Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	172
Figura 13 –	Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	173
Figura 14 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	174

Figura 15 –	Gráfico de Forest referente à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	175
Figura 16 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade realizada para análise da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	176
Figura 17 –	Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, referente à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	177
Figura 18 –	Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	179
Figura 19 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> , referentes à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	180
Figura 20 –	Gráfico de Forest referente à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	181
Figura 21 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	182
Figura 22 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> , referente à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	183
Figura 23 –	Gráfico de Forest referente à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	184
Figura 24 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição referente à análise de sensibilidade realizada para avaliação da relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	185
Figura 25 –	Gráfico de Forest relativo à acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	187
Figura 26 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	188

Figura 27 –	Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativa à acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	189
Figura 28 –	Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil relativo à acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	190
Figura 29 –	Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste relativo à acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	191
Figura 30 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	192
Figura 31 –	Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	193
Figura 32 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	194
Figura 33 –	Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativa à acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	196
Figura 34 –	Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativa à acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	197
Figura 35 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	198
Figura 36 –	Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	199
Figura 37 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	200
Figura 38 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à análise de sensibilidade da acurácia de qualquer tipo de equipamento PET no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	201

Figura 39 – Gráfico de Forest relativo à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma.....	203
Figura 40 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma.....	204
Figura 41 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma.....	205
Figura 42 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste relativo à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma.....	206
Figura 43 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma.....	207
Figura 44 – Gráfico de Forest relativo à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico.....	209
Figura 45 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	210
Figura 46 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas relativa à acurácia acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	211
Figura 47 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	212
Figura 48 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	213
Figura 49 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	214
Figura 50 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	215
Figura 51 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	216

Figura 52 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	217
Figura 53 –	Gráfico de Forest relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado.....	218
Figura 54 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à metanálise de estudos para análise de doença regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, para tipo histológico carcinoma de células escamosas e qualquer tipo de sistema PET.....	219
Figura 55 –	Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativa à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado.....	220
Figura 56 –	Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado.....	221
Figura 57 –	Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado.....	222
Figura 58 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado.....	223
Figura 59 –	Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado.....	224
Figura 60 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para doença regional (<i>status</i> N) para avaliar a acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado.....	225
Figura 61 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado.....	226
Figura 62 –	Gráfico de Forest relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	228
Figura 63 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	229

Figura 64 –	Análise por metaregressão univariável e análises de subgrupo para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	231
Figura 65 –	Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	232
Figura 66 –	Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico...	233
Figura 67 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	234
Figura 68 –	Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	235
Figura 69 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	236
Figura 70 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	237
Figura 71 –	Gráfico de Forest para sensibilidade relativo à análise de sensibilidade adicional realizada para para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	238
Figura 72 –	Gráfico de Forest para especificidade relativo à análise de sensibilidade adicional realizada para para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	239
Figura 73 –	Gráfico de Forest relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET...	240
Figura 74 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	241
Figura 75 –	Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativo acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET...	243
Figura 76 –	Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	244

Figura 77 –	Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	245
Figura 78 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	246
Figura 79 –	Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	247
Figura 80 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	248
Figura 81 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET...	249
Figura 82 –	Gráfico de Forest relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	251
Figura 83 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	252
Figura 84 –	Análise por metaregressão relativa à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	253
Figura 85 –	Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	254
Figura 86 –	Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	255
Figura 87 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	256
Figura 88 –	Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	257

Figura 89 –	Gráfico de Forest para sensibilidade relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	258
Figura 90 –	Gráfico de Forest para especificidade relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	259
Figura 91 –	Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade adicional realizada para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	260
Figura 92 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> relativos à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	261
Figura 93 –	Gráfico de Forest relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de sistema PET.....	262
Figura 94 –	Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de sistema PET.....	263
Figura 95 –	Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	264
Figura 96 –	Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	265
Figura 97 –	Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	266
Figura 98 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	267
Figura 99 –	Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	268
Figura 100 –	Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade para avaliação da à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	269

Figura 101 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	270
Figura 102 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	271
Figura 103 – Gráfico de Forest relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	273
Figura 104 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	274
Figura 105 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico.....	276
Figura 106 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico...	277
Figura 107 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico.....	278
Figura 108 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico.....	279
Figura 109 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico.....	280
Figura 110 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico.....	281
Figura 111 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	282
Figura 112 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	283
Figura 113 – Análise por metaregressão univariável e análises de subgrupo para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET.....	284

Figura 114 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status M</i>) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET.....	285
Figura 115 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status M</i>) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET.....	286
Figura 116 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à metanálise de estudos para análise de metástases à distância (<i>status M</i>), com unidade de análise paciente, para todos os pacientes e independente do tipo de sistema PET.....	287
Figura 117 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade de estudos para avaliação da acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status M</i>) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET.....	288
Figura 118 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status M</i>) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET.....	289
Figura 119 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status M</i>) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET.....	290
Figura 120 – Gráfico de Forest relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	408
Figura 121 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	409
Figura 122 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	411
Figura 123 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	412
Figura 124 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	413
Figura 125 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	414

Figura 126 – Gráfico de Forest relativo à acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	416
Figura 127 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	417
Figura 128 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	418
Figura 129 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	419
Figura 130 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos a acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	420
Figura 131 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	421
Figura 132 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	422
Figura 133 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	424
Figura 134 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	425
Figura 135 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	426
Figura 136 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	427
Figura 137 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	429
Figura 138 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	430

Figura 139 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	431
Figura 140 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	432
Figura 141 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	433
Figura 142 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	434
Figura 143 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	435
Figura 144 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	436
Figura 145 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à avaliação da acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	437
Figura 146 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	439
Figura 147 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	440
Figura 148 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil relativo acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	441
Figura 149 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	442
Figura 150 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de <i>outliers</i> ; relativos à acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	443

Figura 151 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico..... 444

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Número de óbitos total por câncer de esôfago no Brasil, por sexo e total, 1979-2015.....	45
Gráfico 2 –	Taxas de mortalidade bruta para câncer de esôfago no Brasil, por sexo e total, 1979-2015.....	48
Gráfico 3 –	Taxas de mortalidade ajustadas para população mundial para câncer de esôfago no Brasil, por sexo e total, 1979-2015.....	48
Gráfico 4 –	Taxas de mortalidade ajustadas para população brasileira por câncer de esôfago no Brasil, por sexo e total, 1979-2015.....	49
Gráfico 5 –	Número de pacientes estimados como tendo tido recorrência da doença em cada ano do modelo de custo-efetividade, por estratégia de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas e tipo de recorrência, caso base, coorte hipotética de 10.000 pacientes.....	316
Gráfico 6 –	Análise de sensibilidade determinística sobre a razão de custo-efetividade com o uso da estratégia 2 (PET-TC para TC-) no estadiamento do câncer de esôfago em relação à estratégia convencional (TC).....	317
Gráfico 7 –	Análise de sensibilidade determinística sobre a razão de custo-efetividade com o uso da estratégia 3 (PET-TC para todos) no estadiamento do câncer de esôfago em relação à estratégia convencional (TC).....	319
Gráfico 8 –	Dispersão dos resultados das 1.000 simulações realizadas na análise de sensibilidade probabilística, sobre custos e anos de vida incrementais, considerando a comparação da estratégia 2 (PET-TC para TC-) em relação à estratégia 1 (estadiamento convencional).....	323
Gráfico 9 –	Dispersão dos resultados das 1.000 simulações realizadas na análise de sensibilidade probabilística, sobre custos e anos de vida incrementais, considerando a comparação da estratégia 3 (PET-TC para todos) em relação à estratégia 1 (estadiamento convencional).....	323
Gráfico 10 –	Curva de aceitabilidade da custo-efetividade das estratégias utilizadas no modelo, comparando a probabilidade de cada estratégia ser custo-efetiva com limiares de disposição a pagar, a partir dos resultados das 1.000 simulações realizadas na análise de sensibilidade probabilística...	325

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10, categoria C15.....	51
Quadro 2 – Classificação do tumor de câncer de esôfago, AJCC Staging System 8ª edição.....	53
Quadro 3 – Grupos de estadiamento clínico, estadiamento patológico e grupo prognóstico patológico para adenocarcinomas e carcinomas de células escamosas de câncer de esôfago, AJCC <i>Staging System</i> 8ª edição.....	55
Quadro 4 – Opções terapêuticas dos carcinomas torácicos e distais, para pacientes sem metástase(s) à distância.....	65
Quadro 5 – Acrônimo PICOS utilizado para estruturação da pergunta norteadora e das estratégias de busca.....	99
Quadro 6 – Critérios de inclusão e exclusão utilizados na revisão sistemática.....	100
Quadro 7 – Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago....	143
Quadro 8 – Estudos utilizados nas metanálises de acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N) e unidade de análise paciente, segundo tipo de equipamento utilizado.....	167
Quadro 9 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de doença ganglionar regional (<i>status</i> N) para tipo histológico carcinoma de células escamosas e unidade de análise paciente, segundo tipo de equipamento utilizado.....	208
Quadro 10 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de doença regional (<i>status</i> N) e unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	227
Quadro 11 – Estudos da Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N) e unidade de análise lesão nos pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas, segundo tipo de equipamento utilizado	250
Quadro 12 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de metástases à distância (<i>status</i> M) e unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	272
Quadro 13 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de doença ganglionar regional (<i>status</i> N) e unidade de análise paciente, por tipo de equipamento utilizado.....	407
Quadro 14 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de doença ganglionar regional (<i>status</i> N) para tipo histológico carcinoma de células escamosas e unidade de análise paciente, segundo tipo de equipamento utilizado.....	415
Quadro 15 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de doença regional (<i>status</i> N) e unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	421
Quadro 16 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação da Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N) e unidade de análise lesão nos pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas, segundo tipo de equipamento utilizado.....	428
Quadro 17 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de metástases à distância (<i>status</i> M) e unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	438

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Número de casos novos de câncer de esôfago estimados para o Brasil por sexo, 2006-2018.....	44
Tabela 2 –	Taxas de mortalidade por câncer de esôfago no Brasil bruta, ajustadas para população mundial e para população brasileira, por sexo e total, 1979-2015.....	46
Tabela 3 –	Anos potenciais de vida perdidos e taxas de anos potenciais de vida perdidos no Brasil, por sexo e faixa etária, 2015.....	50
Tabela 4 –	Resultados de custo, efetividade e custo-efetividade da análise para caso base (em R\$).....	94
Tabela 5 –	Distribuição inicial dos pacientes por estadio TNM utilizada na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago.....	124
Tabela 6 –	Parâmetros de acurácia dos testes diagnósticos para a análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago.....	125
Tabela 7 –	Parâmetros clínicos adicionais utilizados na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago.....	126
Tabela 8 –	Taxas de mortalidade pós-cirúrgicas, por outras causas e pela doença utilizadas na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago.....	127
Tabela 9 –	Estimativas de sobrevida por estadio e tratamento e <i>hazard ratios</i> utilizados na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago.....	129
Tabela 10 –	Parâmetros de custos utilizados na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (R\$ de janeiro de 2019).....	131
Tabela 11 –	Número, percentual e percentual cumulativo de publicações incluídas na revisão sistemática, por país de publicação.....	147
Tabela 12 –	Número de estudos incluídos na revisão sistemática, por padrão ouro utilizado, segundo tipo de intervenção PET e tipo de estudo.....	148
Tabela 13 –	Principais características dos participantes dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET <i>scan</i> no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago.....	151
Tabela 14 –	Principais características dos procedimentos de imagem PET nos estudos incluídos na revisão sistemática da PET <i>scan</i> no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago.....	156
Tabela 15 –	Número de estudos incluídos na revisão sistemática da PET <i>scan</i> no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, por linha de equipamento PET utilizado e critério de exame positivo.....	159
Tabela 16 –	Avaliação da Qualidade dos artigos incluídos na revisão sistemática da PET <i>scan</i> no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, segundo checklist QUADAS-2.....	161

Tabela 17 – Resultado da análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	170
Tabela 18 – Resultado da análise por metaregressão para modelo conjunto, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	171
Tabela 19 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	172
Tabela 20 – Resultado da metaregressão para sensibilidade e especificidade, referente à análise de sensibilidade para análise de doença glanglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, para todos os pacientes e equipamento PET-TC.....	177
Tabela 21 – Resultado da metaregressão para modelo conjunto, relativo à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	178
Tabela 22 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade relativa à acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou de sistema utilizado.....	189
Tabela 23 – Análise por metaregressão para modelo conjunto relativo à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou de sistema utilizado.....	190
Tabela 24 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	191
Tabela 25 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade relativa à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	195
Tabela 26 – Análise por metaregressão para modelo conjunto, relativo à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia diagnóstica do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado.....	195
Tabela 27 – Resultados dos estudos com dados para análise de doença regional (<i>status N</i>) que utilizaram sistemas PET-TC, com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma.....	202
Tabela 28 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e histológico adenocarcinoma.....	205

Tabela 29 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade relativa à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	211
Tabela 30 – Análise por metaregressão para modelo conjunto relativa à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	212
Tabela 31 – Viés de publicação apreciado pelas medidas estatísticas geradas conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas...	213
Tabela 32 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade relativa à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado.....	220
Tabela 33 – Análise por metaregressão para modelo conjunto relativa à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado.....	221
Tabela 34 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à metanálise de estudos para análise de doença ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, para tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado	222
Tabela 35 – Análise por metaregressão gerada para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	230
Tabela 36 – Análise por metaregressão gerada para modelo conjunto, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	230
Tabela 37 – Viés de publicação apreciado pelas medidas estatísticas geradas conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico...	231
Tabela 38 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	242
Tabela 39 – Análise por metaregressão para modelo conjunto, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	242
Tabela 40 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET.....	244

Tabela 41 – Análise por metaregressão gerada para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	253
Tabela 42 – Análise por metaregressão gerada para modelo conjunto relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	254
Tabela 43 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	255
Tabela 44 – Resultado da análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	264
Tabela 45 – Resultado da análise por metaregressão para modelo conjunto, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	265
Tabela 46 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET.....	266
Tabela 47 – Análise por metaregressão gerada para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	275
Tabela 48 – Análise por metaregressão gerada para modelo conjunto, relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	275
Tabela 49 – Viés de publicação apreciado pelas medidas estatísticas geradas conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico.....	276
Tabela 50 – Análise por metaregressão gerada para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET.....	284
Tabela 51 – Análise por metaregressão gerada para modelo conjunto, relativo à metanálise de estudos para análise de metástases à distância (<i>status</i> M), com unidade de análise paciente, para todos os pacientes e independente do tipo de sistema PET.....	285
Tabela 52 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status</i> M) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET.....	286

Tabela 53 – Resultados dos estudos para análise de metástases à distância (<i>status</i> M) para câncer de esôfago e unidade de análise paciente, por tipo histológico e tipo de tecnologia PET utilizada.....	292
Tabela 54 – Resultados dos estudos com dados para análise de metástases à distância (<i>status</i> M) e unidade de análise lesão, independente de tipo histológico, por tipo de equipamento.....	293
Tabela 55 – Síntese dos resultados das metanálises realizadas na revisão sistemática, por objetivo de estadiamento, unidade de análise, grupo de pacientes avaliado e tipo de tecnologia PET utilizada.....	295
Tabela 56 – Efetividade (anos de vida), custos totais e incrementais e razão de custo-efetividade (valores em R\$ 2019, não descontados) das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas no estudo de custo-efetividade, caso base, coorte hipotética com 10.000 pacientes..	308
Tabela 57 – Efetividade (anos de vida), custos totais e incrementais e razão de custo-efetividade (valores em R\$ 2019, com aplicação de 5% de desconto) das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas no estudo de custo-efetividade, caso base, coorte hipotética com 10.000 pacientes.....	309
Tabela 58 – Número de procedimentos realizados no 1º ano do modelo em cada uma das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas no estudo de custo-efetividade, caso base, coorte hipotética com 10.000 pacientes.....	311
Tabela 59 – Número de pacientes vivos estimados ao fim de cada ano do modelo de custo-efetividade, em cada uma das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas, caso base, coorte hipotética inicial com 10.000 pacientes.....	314
Tabela 60 – Número de pacientes acompanhados ou monitorados por ano do modelo de custo-efetividade, em cada uma das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas no estudo, caso base, coorte hipotética com 10.000 pacientes.....	315
Tabela 61 – Efetividade (anos de vida), custos totais e incrementais e razão de custo-efetividade (valores em R\$ 2019, descontados) das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago, análise probabilística (média de 1.000 simulações realizadas).....	321
Tabela 62 – Resultado da análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	410
Tabela 63 – Resultado da análise por metaregressão para modelo conjunto, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	410
Tabela 64 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico.....	412
Tabela 65 – Medidas de acurácia no estadiamento da doença regional (<i>status</i> N), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma.....	415

Tabela 66 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	417
Tabela 67 – Resultado da análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	423
Tabela 68 – Resultado da análise por metaregressão para modelo conjunto, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	423
Tabela 69 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico.....	425
Tabela 70 – Resultado da análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	431
Tabela 71 – Resultado da análise por metaregressão para modelo conjunto, acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	432
Tabela 72 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (<i>status N</i>), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas.....	433
Tabela 73 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status M</i>) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico.....	441
Tabela 74 – Resultados dos estudos para análise de metástases à distância (<i>status M</i>) e unidade de análise paciente, por tipo histológico e tipo de tecnologia PET utilizada.....	445
Tabela 75 – Acurácia do PET <i>scan</i> no estadiamento no estadiamento de doença metastática à distância (<i>status M</i>) por unidade de análise lesão, independente do tipo histológico e segundo o tipo de equipamento PET...	446

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-fluoro-2-deoxiglicose
AE	avaliações econômicas em saúde
AETS	Agência de Avaliação de Tecnologias Sanitárias do Instituto Carlos III
AHTAP	<i>Agency for Health Technology Assessment In Poland</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APVP	anos potenciais de vida perdidos
ATS	avaliação de tecnologias em saúde
AUC	área abaixo da curva
BCBSA	<i>Blue Cross and Blue Shield Association</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e problemas relacionados à saúde
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FAEC	Fundo de Ações Estratégicas e Compensação
FAPERJ	Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
GE	General Electric
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HPV	papilomavírus humano
HTA	relatórios de avaliação de tecnologias
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICER	razão de custo-efetividade incremental

IMS	Instituto de Medicina Social
INCA	Instituto Nacional do Câncer
KCE	<i>Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg</i>
MAC	Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar
MS	Ministério da Saúde
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i>
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAAF	biópsia por aspiração por agulha fina
PET	tomografia de emissão de pósitrons
PET scan	tomografia de emissão de pósitrons
PET-TC	aparelho de PET em sistema integrado com TC
PICOS	população, intervenção, comparador(es), desfecho(s) e tipo de estudo
PPP	Paridade do poder de compra
PROSPERO	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
p-TNM	classificação baseada no sistema <i>tumor-node-metastasis</i> por estadio histopatológico
QALY	<i>quality-adjusted life year</i>
QUADAS-2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies versão 2</i>
QLQ-C30	<i>Quality of Life - Core30 Questionnaire</i>
QLQ-OES18	<i>Quality of Life - OES18</i>
RCEI	razão de custo-efetividade incremental
RS	revisão sistemática
RVN	razão de verossimilhança negativa
RVP	razão de verossimilhança positiva
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>

SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SROC	<i>Summary Receiver Operating Characteristic</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TAP	tempo de atividade da protrombina
TAPVP	taxa de anos potenciais de vida perdidos
TC	tomografia computadorizada
TEET	terapias endoscópicas de erradicação do tumor
TGO	transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	transaminase glutâmico-pirúvica
TNM	<i>tumor-node-metastasis</i>
TTP	tempo de tromboplastina parcial
UICC	<i>International Union for Cancer Control</i>
USE	ultrassonografia endoscópica
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
vs	<i>versus</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	40
1	CÂNCER DE ESÔFAGO	44
1.1	Epidemiologia da doença	44
1.2	Histopatologia	50
1.3	Estadiamento do câncer de esôfago	52
1.4	Manejo diagnóstico e terapêutico do paciente com câncer de esôfago	58
2	TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET scan)	67
2.1	Aspectos gerais da tecnologia	67
2.2	PET-TC no Brasil	68
2.3	Acurácia da PET E PET-TC no estadiamento inicial do câncer de esôfago	72
2.4	Avaliações econômicas relacionadas ao uso da PET scan no estadiamento inicial do câncer de esôfago	86
3	JUSTIFICATIVA	95
4	OBJETIVOS	97
4.1	Objetivo Geral	97
4.2	Objetivos Específicos	97
5	CAMINHOS METODOLÓGICOS	98
5.1	Revisão Sistemática e Metanálise da Literatura	98
5.1.1	<u>Busca na literatura</u>	99
5.1.2	<u>Seleção dos artigos</u>	100
5.1.3	<u>Extração dos dados e avaliação da qualidade metodológica dos artigos</u>	101
5.1.4	<u>Análise dos dados</u>	101
5.2	Análise de custo-efetividade da PET-TC para o estadiamento do câncer de esôfago	104
5.2.1	<u>Tipo de estudo</u>	104
5.2.2	<u>População de referência</u>	104
5.2.3	<u>Perspectiva</u>	105
5.2.4	<u>Estratégias sob comparação</u>	106
5.2.5	<u>Estrutura do modelo</u>	107
5.2.6	<u>Condutas clínicas</u>	107

5.2.7	<u>Medida de efetividade</u>	120
5.2.8	<u>Parâmetros do modelo</u>	121
5.2.9	<u>Horizonte temporal</u>	136
5.2.10	<u>Medida de custo-efetividade</u>	137
5.2.11	<u>Desconto</u>	137
5.2.12	<u>Análises de sensibilidade</u>	138
5.3	Aspectos éticos	139
5.4	Financiamento	140
6	REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE SOBRE A ACURÁCIA DO PET SCAN NO ESTADIAMENTO INICIAL DO CÂNCER DE ESÔFAGO	141
6.1	Resultados do processo de busca e seleção dos artigos	141
6.2	Principais características dos estudos incluídos na revisão	142
6.3	Principais características dos participantes dos estudos incluídos na revisão	149
6.4	Principais características dos procedimentos realizados nos estudos incluídos na revisão	155
6.5	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	160
6.6	Acurácia da PET scan no estadiamento de doença ganglionar regional (status N)	166
6.6.1	<u>Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente</u>	166
6.6.2	<u>Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão</u>	226
6.7	Acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (status M)	271
6.7.1	<u>Acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância e unidade de análise paciente</u>	272
6.7.2	<u>Acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (status M) por unidade de análise lesão</u>	293
6.8	Discussão	296
7	CUSTO-EFETIVIDADE DO PET SCAN PARA O ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE ESÔFAGO	306
7.1	Resultados para o caso base	306
7.2	Resultados das análises de sensibilidade determinísticas	316
7.3	Resultados das análises de sensibilidade determinísticas	320
7.4	Discussão	326
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	337

REFERÊNCIAS	341
APÊNDICE A — Unitermos utilizados nas buscas da revisão sistemática, por categoria e base pesquisada.....	354
APÊNDICE B — Estratégias de busca utilizadas na Revisão Sistemática, em cada base utilizada.....	358
APÊNDICE C — Instrutivo utilizado para extração de dados dos estudos incluídos na Revisão Sistemática.....	362
APÊNDICE D — Instrutivo utilizado para aplicação de formulário para Avaliação de Qualidade Metodológica baseado no QUADAS 2.....	385
APÊNDICE E — Estudos excluídos na etapa de avaliação de texto completo, e principais motivos de exclusão.....	390
APÊNDICE F — Agências / sociedades médicas / organizações onde foram pesquisados protocolos clínicos.....	398
APÊNDICE G — Estrutura da árvore de decisão – estratégia convencional de manejo dos pacientes recém diagnosticados com câncer de esôfago, baseada em TC.....	400
APÊNDICE H — Estrutura da árvore de decisão – estratégia PET-TC em adição à TC no manejo dos pacientes recém diagnosticados com câncer de esôfago.....	402
APÊNDICE I — Estrutura da árvore de decisão – estratégia PET-TC em substituição à TC no manejo dos pacientes recém diagnosticados com câncer de esôfago.....	405
APÊNDICE J — Resultados da Revisão Sistemática para estudos que utilizaram a tecnologia PET simples.....	407

INTRODUÇÃO

A área da saúde é certamente uma das principais frentes de expansão da economia e indutora do desenvolvimento. Não apenas gera oportunidades de investimento, renda e emprego, como, garantindo o crescimento e acesso equitativo da população aos serviços e às novas tecnologias inseridas no sistema, torna-se importante fonte de redução das desigualdades (GADELHA, 2003).

Em um modelo universal de assistência como o Sistema Único de Saúde (SUS), que busca garantir acesso integral e equitativo aos serviços e qualidade no atendimento, torna-se ainda mais desafiador garantir o atendimento de todas as demandas, assim como a aplicação e gestão eficientes dos recursos públicos, escassos e finitos, que se torna ainda mais relevante no contexto de crise econômica no qual o país vive nos últimos anos. Além disso, a imposição do chamado “teto de gastos” do orçamento público federal, previstos pelos próximos vinte anos, pode, na prática, reduzir as ações em saúde ofertadas à população e o nível de investimentos em pesquisa e desenvolvimento no setor, tornando ainda mais imperioso que os recursos aplicados representem seu uso mais eficiente, frente a tantas demandas que se multiplicam cotidianamente.

Mesmo antes deste novo contexto, apenas evidências de qualidade, segurança e eficácia já não eram suficientes para assegurar a introdução de uma nova tecnologia no rol de intervenções fornecidas pelo sistema público de saúde ou de planos privados de um país (BRASIL, 2011a). Embora necessárias, cada vez mais as decisões dos gestores em relação a novas tecnologias precisam levar em conta informações sobre o custo-efetividade das intervenções, seu impacto orçamentário e a capacidade de financiamento do setor (BRASIL, 2014a). No Brasil, este entendimento já se encontra presente tanto na Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde como na Lei nº 12.401/2011, (BRASIL, 2009a; 2011b).

A Lei representou um marco importante para o campo da avaliação de tecnologias (ATS) no país, ao buscar promover maior transparência e celeridade aos processos decisórios dentro do Ministério da Saúde (MS) em relação à incorporação de tecnologias no SUS. Além de estabelecer critérios para a inclusão de novos medicamentos, produtos e procedimentos nas listas do SUS, o regimento legal institucionalizou de forma mais definitiva o processo de incorporação de tecnologias

em saúde e definiu prazos para as diversas fases dos processos de submissão e decisão. Além disso, passou a vedar a incorporação de tecnologias sem registro prévio na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), assim como incluiu a exigência da análise baseada em evidências de eficácia, efetividade, acurácia e segurança, além de avaliação econômica completa em relação às tecnologias já disponíveis no sistema (BRASIL, 2011b).

Esta tese repousa no campo da ATS e, em particular, da avaliação econômica em saúde, e se propôs a investigar a relação de custo-efetividade do uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET scan) no estadiamento de pacientes com câncer de esôfago, a partir da perspectiva do SUS financiador das ações de saúde. O estudo se insere na linha de pesquisa *Complexo médico-industrial, avaliação econômica e de tecnologias em saúde* do Instituto de Medicina Social (IMS), que já resultou em diversos produtos e relatórios relacionados com a avaliação da acurácia, de custos do procedimento que utiliza a tecnologia de imagem em questão e dos seus impactos no manuseio clínico de diversas neoplasias (CAETANO et al., 2009; 2013; 2014; BIZ; CAETANO, 2015). Alguns destes trabalhos serviram de subsídio para a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) em seu processo de avaliação da incorporação dos procedimentos às tabelas do SUS (BRASIL, 2014b; 2014c).

Neste novo trabalho aqui apresentado, o objeto de estudo consistiu novamente na tomografia de emissão de pósitrons (PET-TC)¹ utilizando o ¹⁸F-FDG como radiotraçador, mas com o foco em uma nova indicação, o estadiamento do câncer de esôfago. Esta indicação havia sido avaliada anteriormente em parecer técnico-científico de 2009 pela ótica da utilidade clínica, porém sem a realização de uma avaliação econômica completa (CAETANO et al., 2009).

Aproximadamente metade dos pacientes com câncer de esôfago apresentam doença localmente avançada ou metastática no momento do diagnóstico, levando a taxas de sobrevivência desses pacientes normalmente baixas, de 40% em 1 ano e de 15 a 25% em 5 anos (CASSON; VAN LANSCHOT, 2005; BRASIL, 2015a).

As opções terapêuticas disponíveis para este câncer variam significativamente, dependendo da localização do tumor primário e do estadiamento da

¹ O sistema PET-TC corresponde a aparelhos PET em sistema integrado com tomografia computadorizada, que permitem agregar, no mesmo aparelho, o registro das informações anatômicas da TC e da imagem metabólica da PET.

doença. Para pacientes com doença metastática, realização de cirurgia com intenção curativa é considerada inadequada, sendo melhor indicado o tratamento com quimioterapia sistêmica, cujos benefícios em termos de sobrevida são ainda muito pequenos.

Deste modo, o estadiamento inicial da doença mais acurado é fundamental para o encaminhamento correto dos pacientes à estratégia terapêutica melhor indicada ao seu caso, seja no sentido de não prover tratamento com intenções curativas para aqueles que potencialmente poderiam se beneficiar deles, seja no de evitar a realização de procedimentos desnecessários, com mortalidade e morbidade associadas, para aqueles sem perspectivas reais de ganhos em termos de sobrevida com estes tratamentos.

Apesar da importância de se ter tecnologias diagnósticas acuradas para o estadiamento dos indivíduos com a doença, ainda há considerável debate sobre a estratégia mais adequada para este propósito (HAYES et al., 2017). Embora existam evidências do melhor desempenho diagnóstico do PET *scan* em relação às estratégias diagnósticas usualmente empregadas, há poucos estudos de avaliação econômica sobre a tecnologia nesta indicação, não apenas no país, mas também no cenário internacional (FACEY et al., 2007; ANNUNZIATA; CALDARELLA; TREGLIA, 2014). Estes dois aspectos orientaram os caminhos metodológicos escolhidos neste trabalho de doutoramento.

A tese está organizada em sete capítulos, além dessa breve introdução e das considerações finais. No primeiro, é apresentada brevemente a condição de saúde foco deste estudo, o câncer de esôfago, a partir da exposição de dados epidemiológicos, caracterização da doença e do manejo diagnóstico e terapêutico do paciente acometido pela neoplasia.

O segundo capítulo tem por foco a tomografia por emissão de pósitrons, trazendo informações sobre seus aspectos gerais, uso no país, sua aplicação na indicação sob exame (estadiamento inicial do câncer de esôfago), abordando os resultados da revisão abrangente e focada da literatura realizada sobre revisões sistemáticas já publicadas sobre a acurácia da tecnologia e sobre avaliações econômicas já produzidas que analisaram a eficiência de seu uso nesta indicação.

Na sequência, sintetiza-se o conjunto de elementos que justificam esta tese e são apresentados os objetivos que se buscaram alcançar e os métodos utilizados nos dois caminhos metodológicos empreendidos, quais sejam a realização de

revisão sistemática da literatura (RS) acerca da acurácia da tecnologia para o estadiamento inicial de pacientes recém-diagnosticados com câncer de esôfago e o desenvolvimento de uma avaliação econômica para avaliar a custo-efetividade da tecnologia nesta indicação. Os resultados desses caminhos são apresentados nos dois capítulos subsequentes, sendo o sexto dedicado à apresentação dos resultados da revisão sistemática e o sétimo sobre os resultados do estudo de custo-efetividade, tanto para o caso base quanto para as análises de sensibilidade empregadas. Considerações finais fecha a estrutura desta tese.

1 CÂNCER DE ESÔFAGO

1.1 Epidemiologia da doença

O câncer de esôfago é a oitava neoplasia mais incidente no mundo, com aproximadamente 572 mil novos casos estimados para 2018. Em termos de mortalidade, 508,6 mil mortes eram esperadas no mundo para o mesmo ano, correspondendo à sexta maior causa de morte por câncer. A distribuição entre os sexos é semelhante em termos de incidência e mortalidade, com cerca de 70% dos casos ocorrendo em homens, e mais de 75% dos casos e das mortes ocorre em países asiáticos, sobretudo China, Índia e Bangladesh (WHO, 2018).

No Brasil, o número de casos novos anuais esperados deste câncer para o biênio 2018-2019 era de 8.240 casos em homens e 2.550 em mulheres (BRASIL, 2018a). Na Tabela 1, são observados os números totais e por sexo de casos novos estimados pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar da Silva (INCA) desde 2006, com tendência de discreto aumento nos últimos anos (BRASIL, 2005; 2007; 2009b; 2011c; 2014d; 2015a; 2018a).

Tabela 1 – Número de casos novos de câncer de esôfago estimados para o Brasil por sexo, 2006-2018

Ano	Homens	Mulheres	Total
2006	7.970	2.610	10.580
2008	7.900	2.650	10.550
2010	7.890	2.740	10.630
2012	7.770	2.650	10.420
2014	8.010	2.770	10.780
2016	7.950	2.860	10.810
2018	8.240	2.550	10.790

Nota: As informações sobre número de casos novos de câncer são publicadas pelo INCA com periodicidade bianual desde 2005, sendo geralmente relativas a dois anos, levando em conta as localizações primárias mais frequentes, desagregando-as por estados e capitais.

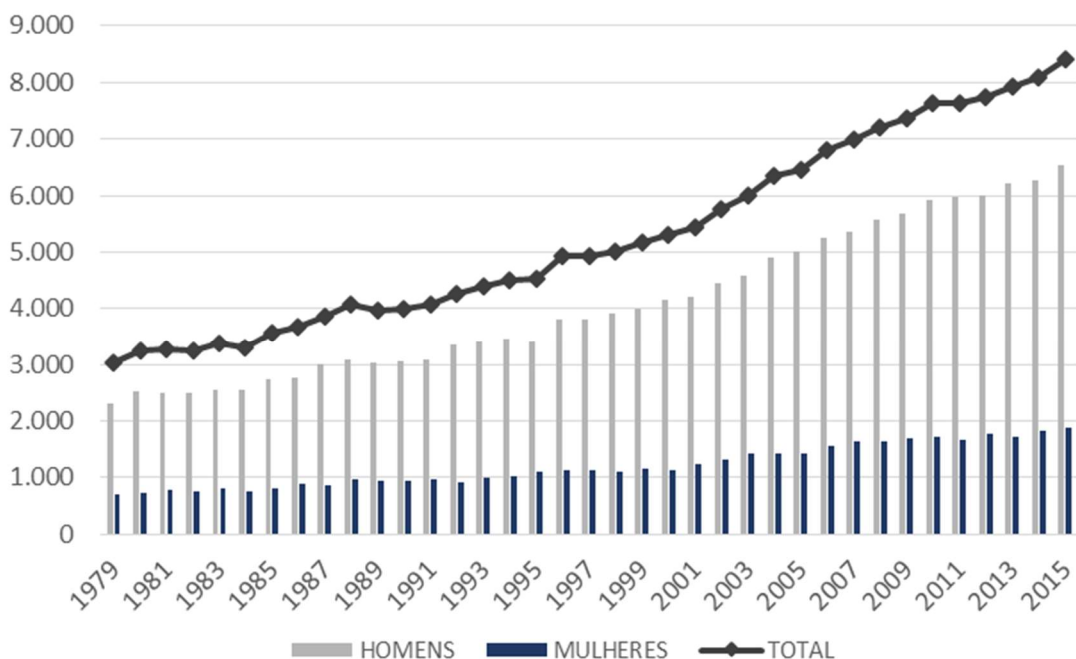
Fonte: BRASIL, 2005; 2007; 2009b; 2011c; 2014d; 2015a, 2018a.

Em relação à estimativa de risco, o número de novos casos para o ano de 2018 correspondia a um risco estimado de 7,99 casos novos a cada 100 mil homens, correspondendo ao sexto câncer mais frequente, e 2,38 a cada 100 mil

mulheres (BRASIL, 2018a). Excluindo-se os cânceres de pele não-melanoma, em termos de distribuição geográfica na população masculina, foi a quinta neoplasia mais frequente na Região Sul, a sexta na Região Centro-Oeste, e a sétima nas Regiões Sudeste e Nordeste. Em relação às mulheres, ocupa entre as 12ª e 16ª posição nas diferentes regiões do país, tendo maior importância relativa nas regiões Sul e Nordeste (BRASIL, 2018a).

As mortes decorrentes desta neoplasia parecem estar aumentando de forma importante ao longo dos anos no país: o total de óbitos por câncer de esôfago registrados no Atlas de Mortalidade *on-line* do INCA apresenta tendência de crescimento entre 1979 e 2015 (Gráfico 1), passando de 3.017 para 8.402 mortes por ano em homens e mulheres (BRASIL, 2018b).

Gráfico 1 – Número de óbitos total por câncer de esôfago no Brasil, por sexo e total, 1979-2015



Fonte: A autora, 2018, a partir de BRASIL, 2018b.

O número de óbitos para este câncer entre homens apresenta tendência correspondente à do total de mortes, como pode ser observado neste gráfico. Houve crescimento no número de óbitos de 182% em homens e 166% em mulheres entre 1979 e 2015. Do total de mortes para ambos os sexos a cada ano, em média 77%

ocorreram em homens, distribuição que se mantém aproximadamente a mesma ao longo dos anos.

A distribuição geográfica das mortes no país parece acompanhar a distribuição da incidência, com a maior parte do número de óbitos no ano de 2015 concentrada nas Regiões Sudeste e Sul, tanto em homens quanto em mulheres, e com 48% e 24% dos óbitos em ambos os sexos, respectivamente. A região Nordeste, apesar de terceiro lugar, apresentou também expressivos 20% do total de mortes pela neoplasia neste ano (a partir de BRASIL; 2018a).

Já em termos de taxas de mortalidade para câncer de esôfago por 100.000 habitantes, os valores ao longo deste mesmo período em termos de taxa bruta, taxa ajustada pela população mundial e pela população brasileira, para homens, mulheres e ambos os sexos se encontram dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 – Taxas de mortalidade por câncer de esôfago no Brasil bruta, ajustadas para população mundial e para população brasileira, por sexo e total, 1979-2015 (continua)

Ano	Homens			Mulheres			Homens e Mulheres		
	Taxa Bruta	Taxa Ajust. Mundial	Taxa Ajust. Brasil	Taxa Bruta	Taxa Ajust. Mundial	Taxa Ajust. Brasil	Taxa Bruta	Taxa Ajust. Mundial	Taxa Ajust. Brasil
1979	3,91	6,54	6,81	1,18	1,87	1,99	2,54	4,12	4,30
1980	4,25	7,15	7,51	1,23	1,95	2,10	2,73	4,45	4,69
1981	4,14	6,85	7,14	1,26	1,97	2,13	2,69	4,32	4,53
1982	4,06	6,63	6,96	1,21	1,85	1,99	2,63	4,14	4,36
1983	4,07	6,55	6,90	1,28	1,91	2,07	2,66	4,13	4,37
1984	4,00	6,37	6,70	1,15	1,69	1,80	2,56	3,92	4,12
1985	4,19	6,61	6,92	1,23	1,76	1,90	2,70	4,07	4,28
1986	4,16	6,48	6,77	1,32	1,87	2,03	2,73	4,07	4,28
1987	4,42	6,86	7,20	1,26	1,75	1,90	2,83	4,17	4,39
1988	4,49	6,88	7,20	1,38	1,90	2,05	2,92	4,26	4,48
1989	4,33	6,58	6,86	1,30	1,79	1,89	2,80	4,05	4,23
1990	4,31	6,50	6,80	1,28	1,71	1,85	2,78	3,97	4,17
1991	4,26	6,41	6,69	1,32	1,76	1,88	2,77	3,94	4,12
1992	4,56	6,67	6,91	1,21	1,54	1,66	2,87	3,95	4,12
1993	4,55	6,85	7,15	1,28	1,70	1,85	2,90	4,13	4,34
1994	4,57	6,88	7,18	1,33	1,77	1,91	2,93	4,18	4,39
1995	4,43	6,69	6,96	1,42	1,89	2,04	2,91	4,16	4,35
1996	4,91	6,79	7,04	1,42	1,73	1,83	3,14	4,11	4,27
1997	4,83	6,73	6,96	1,40	1,70	1,82	3,09	4,06	4,22
1998	4,92	6,86	7,12	1,34	1,63	1,75	3,10	4,09	4,27

Tabela 2 – Taxas de mortalidade por câncer de esôfago no Brasil bruta, ajustadas para população mundial e para população brasileira, por sexo e total, 1979-2015 (conclusão)

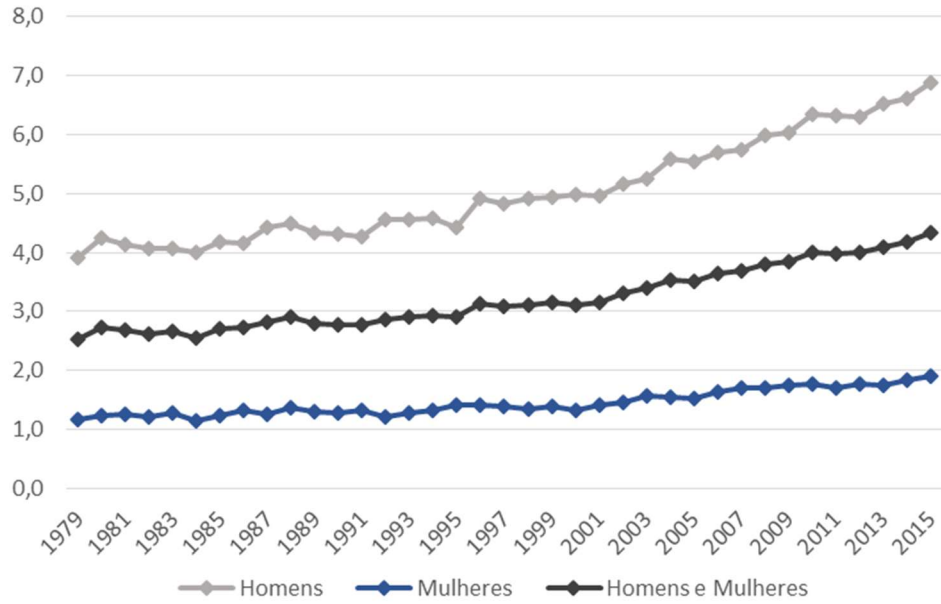
Ano	Homens			Mulheres			Homens e Mulheres		
	Taxa Bruta	Taxa Ajust. Mundial	Taxa Ajust. Brasil	Taxa Bruta	Taxa Ajust. Mundial	Taxa Ajust. Brasil	Taxa Bruta	Taxa Ajust. Mundial	Taxa Ajust. Brasil
1999	4,94	6,89	7,21	1,40	1,71	1,83	3,15	4,13	4,34
2000	4,98	6,47	6,70	1,32	1,47	1,56	3,12	3,79	3,93
2001	4,95	6,41	6,66	1,41	1,56	1,66	3,15	3,81	3,97
2002	5,17	6,70	6,97	1,47	1,62	1,75	3,30	3,98	4,17
2003	5,26	6,84	7,12	1,58	1,73	1,87	3,39	4,10	4,30
2004	5,58	7,26	7,55	1,56	1,73	1,86	3,54	4,30	4,49
2005	5,54	7,21	7,56	1,53	1,70	1,83	3,51	4,25	4,47
2006	5,70	7,48	7,79	1,64	1,82	1,96	3,64	4,44	4,65
2007	5,75	6,57	6,84	1,70	1,63	1,74	3,69	3,90	4,08
2008	5,98	6,67	6,95	1,70	1,58	1,69	3,80	3,92	4,10
2009	6,03	6,59	6,85	1,74	1,59	1,70	3,85	3,89	4,06
2010	6,34	6,55	6,83	1,77	1,51	1,63	4,01	3,83	4,01
2011	6,33	6,54	6,82	1,71	1,46	1,57	3,97	3,79	3,97
2012	6,30	6,53	6,81	1,78	1,52	1,64	4,00	3,82	4,00
2013	6,53	6,78	7,06	1,74	1,50	1,61	4,09	3,92	4,09
2014	6,61	6,86	7,15	1,84	1,58	1,70	4,18	4,00	4,18
2015	6,87	7,15	7,43	1,90	1,60	1,74	4,33	4,15	4,34

Nota: os cálculos utilizaram a população brasileira de 2010.

Fonte: BRASIL, 2018b.

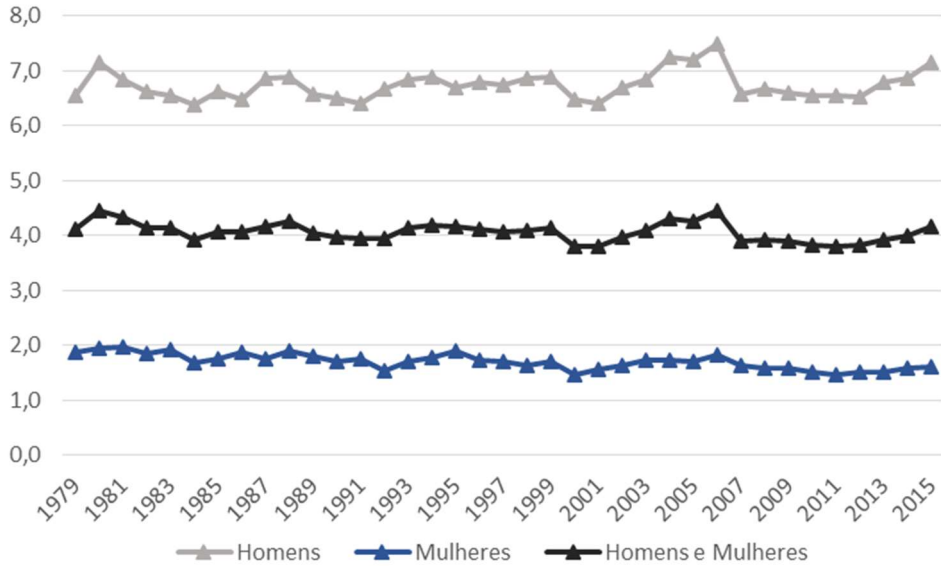
Apesar das taxas brutas de mortalidade parecerem apresentar um crescimento sustentado ao longo dos anos, sobretudo para homens e mulheres em conjunto (Gráfico 2), quando são observadas as taxas ajustadas para a população brasileira e mundial, apesar ser notada certa flutuação, as curvas parecem possuir maior estabilidade ao longo do tempo, dirimindo a tendência de crescimento outrora percebida (Gráficos 3 e 4).

Gráfico 2 – Taxas de mortalidade bruta para câncer de esôfago no Brasil, por sexo e total, 1979-2015



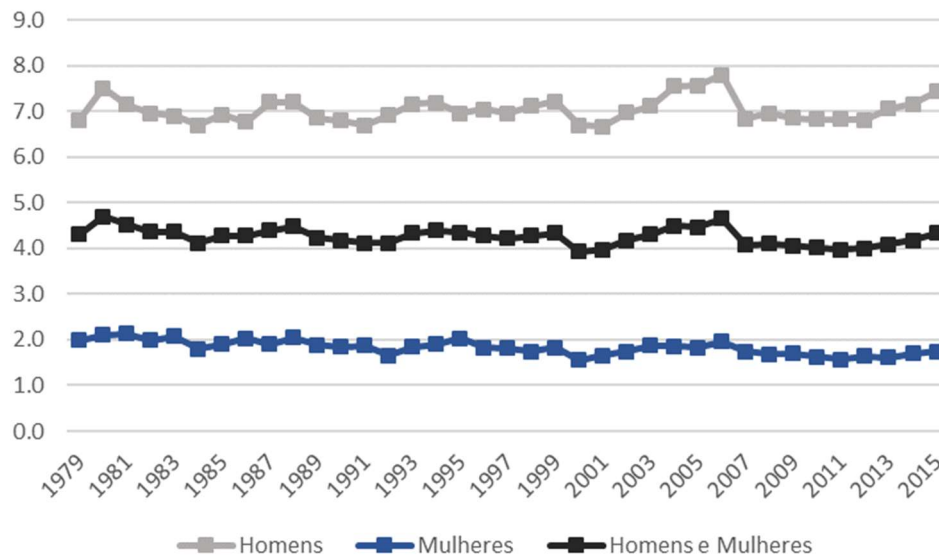
Fonte: A autora, 2018, a partir de BRASIL, 2018b.

Gráfico 3 – Taxas de mortalidade ajustadas para população mundial para câncer de esôfago no Brasil, por sexo e total, 1979-2015



Fonte: A autora, 2018, a partir de BRASIL, 2018b.

Gráfico 4 – Taxas de mortalidade ajustadas para população brasileira para câncer de esôfago no Brasil, por sexo e total, 1979-2015



Fonte: A autora, a partir de BRASIL, 2018b.

O atlas de mortalidade disponibilizado em formato digital pelo INCA, de onde as informações sobre mortalidade nacionais foram obtidas, em termos absolutos ou taxas padronizadas, ainda fornece estimativas do número médio de anos potenciais de vida perdidos pelo câncer. Partindo da premissa de que o limite superior de idade é de 80 anos, teriam sido 12.699 anos potenciais de vida perdidos pelo câncer de esôfago no Brasil no ano de 2015, por homens e mulheres. Destes, 82,2% teriam sido para homens, e as principais faixas etárias afetadas seriam de 40 a 69 anos, sobretudo de 50 a 59 anos. As mesmas faixas etárias seriam as de maior impacto negativo em mulheres. Os anos potenciais de vida perdidos (APVP) e as taxas de anos potenciais de vida perdidos (TAPVP) no Brasil para o ano de 2015, por sexo e faixa etária, encontram-se dispostos na Tabela 3, na página seguinte.

Tabela 3 – Anos potenciais de vida perdidos e taxas de anos potenciais de vida perdidos no Brasil, por sexo e faixa etária, 2015

Faixa Etária	Homem		Mulher		Homens e Mulheres	
	APVP	TAPVP	APVP	TAPVP	APVP	TAPVP
01-04	-	0	-	0	-	0
05-09	-	0	72	0,01	72	0
10-14	-	0	-	0	-	0
15-19	123	0,01	-	0	123	0,01
20-29	540	0,03	216	0,01	756	0,02
30-39	2.728	0,19	792	0,05	3.520	0,12
40-49	21.012	1,72	4.148	0,32	25.160	1,00
50-59	43.152	4,86	8.592	0,87	51.744	2,77
60-69	28.056	5,25	6.104	0,99	34.160	2,97
70-79	5.304	1,90	1.860	0,52	7.164	1,12
Total	100.915	1,09	21.784	0	122.699	0,65

Legenda: APVP - Anos potenciais de vida perdidos; TAPVP - taxas de anos potenciais de vida perdidos

Nota: As estimativas geradas partem da premissa de que o limite superior de idade é 80 anos.

Fonte: BRASIL, 2018b.

1.2 Histopatologia

Há dois principais tipos histológicos de câncer de esôfago, os carcinomas de células escamosas e os adenocarcinomas. Os primeiros correspondem a cerca de 90% dos casos, costumam acometer mais frequentemente o terço médio e inferior do órgão, e seus principais fatores de risco residem no consumo de tabaco, e excessivo de álcool, idade, histórico familiar, agentes infecciosos como o papilomavírus humano (HPV), acalásia, doença celíaca, entre outros. Já os adenocarcinomas costumam incidir mais na parte distal, e seus principais fatores de risco incluem a doença do refluxo gastro-esofágica, esôfago de Barrett² e obesidade (BERRY, 2014; BRASIL, 2015a; SIGN, 2006).

² O esôfago de Barrett é identificado como a condição onde o epitélio escamoso do esôfago inferior de aparência normal é substituído por epitélio colunar metaplásico, o qual é visível macroscopicamente (SIGN, 2006). Os seus fatores de risco incluem sexo (masculino), idade (>50), histórico de doença crônica do refluxo gastroesofágico por mais de 10 anos, presença de hérnia hiatal, histórico familiar da doença ou de câncer de esôfago e circunferência abdominal maior que 88,9 cm em mulheres e 101,6 cm em homens, assim como também são possíveis fatores histórico de consumo excessivo de álcool e o tabagismo (ALBERTA, 2014).

Segundo documento do INCA de 2015, têm-se observado mudanças recentes na distribuição dos casos da doença segundo a histologia. Em vários países ocidentais, enquanto o número de carcinomas de células escamosas mostra-se em declínio, em função da redução ao longo do tempo do consumo de tabaco e álcool nestas localidades, vem aumentando a incidência de adenocarcinoma de esôfago, além de se notar uma mudança na localização primária deste tipo de tumor, saindo do terço inferior e indo para a junção esofagiana e gastroesofagiana. Em parte, este aumento pode ser atribuído ao aumento na prevalência de fatores de risco como excesso de peso e obesidade (BRASIL, 2015a).

O câncer de esôfago ocupa a categoria C15 (câncer de esôfago) na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), e possui oito subcategorias, de acordo com sua descrição anatômica ou localização. Os códigos e correspondentes descrições da categoria C15 e suas subcategorias encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10, categoria C15

Código CID-10	Descrição
C15	Neoplasia maligna do esôfago
C15.0	Neoplasia maligna da porção cervical do esôfago (esôfago cervical)
C15.1	Neoplasia maligna da porção torácica do esôfago (esôfago torácico)
C15.2	Neoplasia maligna da porção abdominal do esôfago (esôfago abdominal)
C15.3	Neoplasia maligna do terço superior do esôfago
C15.4	Neoplasia maligna do terço médio do esôfago
C15.5	Neoplasia maligna do terço inferior do esôfago
C15.8	Neoplasia maligna do esôfago com lesão invasiva*
C15.9	Neoplasia maligna do esôfago, não especificado

Legenda: *Segundo nota da publicação original, a subcategoria 15.8 (“lesão invasiva”) deve ser codificada como tal caso a neoplasia comprometa dois ou mais locais contíguos e cujo local de origem não possa ser determinado, a menos que a combinação de localizações esteja especificamente classificada em outra parte.

Nota: Segundo a publicação original, as subcategorias acima compõem duas subclassificações alternativas, por descrição anatômica (15.0 a 15.2) e por localização (ou terços - 15.3 a 15.5), partindo do princípio de que são mutuamente excludentes.

Fonte: CBCD, 2008.

1.3 Estadiamento do câncer de esôfago

A avaliação da extensão do câncer ao momento do diagnóstico é um dos fatores mais importantes para a definição da estratégia terapêutica a ser adotada, e das chances de seu sucesso, e compõem o estadiamento do paciente. Os sistemas de estadiamento do câncer são criados com o objetivo de ajudar os médicos no planejamento do tratamento, fornecer algum indicativo de prognóstico, auxiliar na avaliação dos resultados do tratamento, não apenas em nível individual, como a comparabilidade entre grupos de pacientes, facilitando a troca de informações entre centros e contribuir para a pesquisa contínua sobre o câncer (EDGE; COMPTON, 2010).

O sistema de estadiamento mais utilizado é o sistema *tumor-node-metastasis* (TNM), mantido pelos *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e *International Union for Cancer Control (UICC)*, e é atualizada regularmente, conforme avança o entendimento sobre a doença e seu prognóstico. O sistema TNM é baseado em três componentes principais: a avaliação da extensão do tumor primário (T), a avaliação do comprometimento das cadeias de linfonodo regionais (N) e a presença de metástases à distância (M). A classificação do tumor de esôfago da 8ª edição do *AJCC Cancer Staging Manual*, versão mais recente e que entrou em vigor em 2018, é apresentada no Quadro 2.

Quadro 2 – Classificação do tumor de câncer de esôfago, AJCC Staging System 8ª edição

Categoria TNM		Classificação clínica e respectiva descrição	
T	Profundidade da Invasão Tumoral (Tumor primário)	Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
		T0	Sem evidência de tumor primário
		Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ou displasia de alto grau
		T1	Invasão da lâmina própria, <i>muscularis mucosae</i> , ou submucosa
		T1a	Tumor invade da lâmina própria ou <i>muscularis mucosae</i>
		T1b	Tumor invade submucosa
		T2	Invasão da <i>muscularis</i> própria
		T3	Invasão da adventícia
		T4a	Invasão de estruturas adjacentes como pleura, pericárdio, veia ázigos, diafragma ou peritônio
		T4b	Invasão de estruturas adjacentes como aorta, corpo vertebral ou traquéia
N	Envolvimento de linfonodos regionais*	Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
		N0	Sem metástases em linfonodos regionais
		N1	Metástases em 1 a 2 linfonodos regionais
		N2	Metástases em 3 a 6 linfonodos regionais
		N3	Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais
M	Metástase(s) à distância	M0	Sem metástases à distância
		M1	Com metástases à distância

Nota: *O termo regional refere-se a qualquer linfonodo periesofágico (das regiões cervical à celíaca).
Fonte: BRIERLEY; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2017.

O sistema de classificação também define os limites anatômicos de cada subregião do câncer de esôfago:

- a) esôfago cervical: borda inferior da cartilagem cricóide até a entrada torácica (incisura supraesternal), aproximadamente 18 cm dos dentes incisivos superiores;
- b) porção torácica superior: da entrada torácica à bifurcação traqueal, aproximadamente 24 cm dos dentes incisivos superiores;
- c) porção torácica média: metade proximal do esôfago entre a bifurcação traqueal e a junção gastroesofágica, sua parte inferior encontra-se aproximadamente a 32 cm dos dentes incisivos superiores;
- d) porção torácica inferior: inclui o esôfago abdominal, tem cerca de 8 cm de extensão e corresponde à metade distal do órgão entre a bifurcação traqueal e a junção gastroesofágica, sua parte inferior encontra-se aproximadamente a 40 cm dos dentes incisivos superiores;
- e) porção gastroesofágica: cânceres envolvendo a junção gastroesofágica (JGE) podem ser classificados como cânceres de esôfago (epicentro até 2 cm da parte

proximal da cardia) ou como cânceres de estômago (epicentro é mais de 2 cm distal da JGE) (BRIERLEY; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2017).

A partir das informações da classificação do tumor dada pelas categorias do sistema TNM, é possível agrupar os tumores em diferentes estádios, cujo conhecimento é, como já dito, essencial para selecionar o tratamento mais adequado para o caso. Além da possibilidade de agrupamentos por estádios clínicos, a partir das evidências clínicas, obtidas antes do tratamento, embasadas por exames de imagem e outros arsenais à disposição da equipe de saúde, há uma segunda classificação baseada na localização anatômica, cujos grupamento são chamados de estadio histopatológico (p-TNM), e que tem por base as evidências adicionais obtidas por meio de cirurgia e exame histopatológico. O pTNM pode fornecer dados mais precisos em relação ao estadio do paciente, para uma melhor avaliação do prognóstico da doença e do desfecho (BRASIL, 2010).

Segundo publicação do INCA sobre registros hospitalares de câncer no país (BRASIL, 2010), em caso de dúvidas em relação à categoria correta que deve ser atribuída a um caso em particular, seja do sistema TNM ou agrupamento por estádios, deve-se adotar a categoria inferior (menos avançada). Já em caso de tumores múltiplos em mesmo órgão, a maior categoria deles deve prevalecer (mais avançada). No Quadro 3 estão dispostos os grupamentos de estadio clínico, histopatológico, grupos prognósticos patológico e as respectivas correspondências para o sistema TNM, para os dois principais tipos histológicos presentes no câncer de esôfago (carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma).

Quadro 3 – Grupos de estadiamento clínico, estadiamento patológico e grupo prognóstico patológico para adenocarcinomas e carcinomas de células escamosas de câncer de esôfago, *AJCC Staging System 8ª edição* (continua)

	Estadio e grupo prognóstico patológico	Estadio clínico			Estadio Patológico			Grupo prognóstico patológico				
		T	N	M	T	N	M	T	N	M	G	Localização
Carcinoma de células escamosas	Estadio/Grupo 0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	N.D.	qualquer
	Estadio/Grupo I	T1	N0-1	M0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Estadio/Grupo Ia	-	-	-	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0	G1,Gx	qualquer
	Estadio/Grupo Ib	-	-	-	T1b	N0	M0	T1a	N0	M0	G2-3	qualquer
								T1b	N0	M0	Gqq	qualquer
								T2	N0	M0	G1	qualquer
	Estadio/Grupo II	T2 T3	N0-1 N0	M0 M0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Estadio/Grupo IIa	-	-	-	T2	N0	M0	T2	N0	M0	G2-3, Gx	qualquer
								T3	N0	M0	Gqq	inferior
								T3	N0	M0	G1	superior, médio
	Estadio/Grupo IIb	-	-	-	T3	N0	M0	T3	N0	M0	G2-3	superior ou médio
								T3	N0	M0	Gqq	X
					T1	N1	M0	T3	N0	M0	Gx	qualquer
								T1	N1	M0	Gqq	qualquer
	Estadio/Grupo III	T1-2 T3	N2 N1-2	M0 M0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Estadio/Grupo IIIa	-	-	-	T1	N2	M0	T1	N2	M0	Gqq	qualquer
					T2	N1	M0	T2	N1	M0	Gqq	qualquer
Estadio/Grupo IIIb	-	-	-	T2	N2	M0	T2	N2	M0	Gqq	qualquer	
				T3	N1-2	M0	T3	N1-2	M0	Gqq	qualquer	
				T4a	N0-1	M0	T4a	N0-1	M0	Gqq	qualquer	
Estadio/Grupo IVa	T4a-b	N0-2	M0	T4a	N2	M0	T4a	N2	M0	Gqq	qualquer	
	Tqq	N3	M0	T4b	Nqq	M0	T4b	Nqq	M0	Gqq	qualquer	
	-	-	-	Tqq	N3	M0	Tqq	N3	M0	Gqq	qualquer	
Estadio/Grupo IVb	Tqq	Nqq	M1	Tqq	Nqq	M1	Tqq	Nqq	M1	Gqq	qualquer	

Quadro 3 – Grupos de estadiamento clínico, estadiamento patológico e grupo prognóstico patológico para adenocarcinomas e carcinomas de células escamosas de câncer de esôfago, AJCC Staging System 8ª edição (conclusão)

	Estadio e grupo prognóstico patológico	Estadio clínico			Estadio Patológico			Grupo prognóstico patológico				
		T	N	M	T	N	M	T	N	M	G	Localização
Adenocarcinoma	Estadio/Grupo 0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	N.D.	-
	Estadio/Grupo I	T1	N0	M0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Estadio/Grupo Ia	-	-	-	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0	G1, Gx	-
	Estadio/Grupo Ib	-	-	-	T1b	N0	M0	T1a	N0	M0	G2	-
								T1b	N0	M0	G1-2, Gx	-
	Estadio/Grupo Ic	-	-	-	-	-	-	T1a-1b	N0	M0	G3	-
								T2	N0	M0	G1-2	
	Estadio/Grupo IIa	T1	N1	M0	T2	N0	M0	T2	N0	M0	G3, Gx	-
	Estadio/Grupo IIb	T2	N0	M0	T1	N1	M0	T1	N1	M0	Gqq	-
					T3	N0	M0	T3	N0	M0	Gqq	-
	Estadio/Grupo III	T2	N1	M0	-	-	-	-	-	-	-	-
		T3-4a	N0-1	M0								
	Estadio/Grupo IIIa	-	-	-	T1	N2	M0	T1	N2	M0	Gqq	-
					T2	N1	M0	T2	N1	M0	Gqq	-
	Estadio/Grupo IIIb	-	-	-	T2	N2	M0	T2	N2	M0	Gqq	-
					T3	N1-2	M0	T3	N1-2	M0	Gqq	-
					T4a	N0-1	M0	T4a	N0-1	M0	Gqq	-
	Estadio/Grupo IVa	T1-4a	N2	M0	T4a	N2	M0	T4a	N2	M0	Gqq	-
T4b		N0-N2	M0	T4b	Nqq	M0	T4b	Nqq	M0	Gqq	-	
Tqq		N3	M0	Tqq	N3	M0	Tqq	N3	M0	Gqq	-	
Estadio/Grupo IVb	Tqq	Nqq	M1	Tqq	Nqq	M1	Tqq	Nqq	M1	Gqq	-	

Legenda: Tqq = qualquer T; Nqq = qualquer N; Gqq = qualquer G.

Fonte: BRIERLEY; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2017, pp. 59-62.

As principais mudanças decorrentes da adoção da versão mais recente deste sistema de classificação (8ª edição) em relação à versão anterior (7ª edição), segundo Foley, Findlay e Goh (2018), consistem na divisão do Estadio IV em IVa e IVb, com a categoria IVa passando a abrigar parte dos tumores classificados anteriormente como IIIb e IIIc. Os tumores com metástases à distância (M1) passaram a ser considerados estadio IVb. Além disso, passou a se observar a divisão entre tumores T1a e T1b, quando anteriormente para esta neoplasia eram apenas classificados com T1 (FOLEY; FINDLAY; GOH, 2018). As mudanças parecem, no entanto, serem mais extensas do que o relatado pelos autores desta recente revisão, mas que se detém a critérios clínicos específicos que vão além dos conhecimentos desta pesquisadora.

Deste modo, torna-se imperativo sinalizar que diversos estudos apresentados nesta tese, sobretudo aqueles apresentados no Capítulo 6, referente aos resultados da Revisão Sistemática da acurácia da tecnologia PET, foram publicados utilizando versões diferentes da classificação TNM, como a 7ª edição ou ainda mais antigas, dependendo do ano de realização do estudo. Tais diferenças, entretanto, no contexto geral dos resultados em relação à efetividade da tecnologia, ou de sua discussão frente a literatura disponível, não exerce impacto de modo que impeça a comparabilidade dos estudos ou a realização de uma síntese dos resultados dos estudos incluídos na revisão.

Esta neoplasia é de prognóstico geralmente ruim, com taxas de sobrevida normalmente baixas, que chegam apenas a 15 a 25% em 5 anos), tornando as taxas de incidência e de mortalidade bem próximas (BRASIL, 2015a; WHO, 2018).

A alta letalidade pode ser atribuída à disseminação precoce, já que mais da metade dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metastática ao diagnóstico (COURRECH STAAL et al., 2009; DUBECZ et al., 2012). Os pacientes com frequência apresentam-se inicialmente assintomáticos ou com sintomas inespecíficos, com o aparecimento de sinais e sintomas mais específicos, como perda de peso e disfagia, ocorrendo com a doença mais avançada (GODOY et al., 2013).

1.4 Manejo diagnóstico e terapêutico do paciente com câncer de esôfago

O manejo do paciente geralmente se inicia com o diagnóstico, o qual é geralmente motivado pela apresentação de sintomas como disfagia, vômito, e perda de peso, presentes em 60 a 85% dos casos.

A duração dos sintomas até o diagnóstico não prediz a ressecabilidade do tumor ou a sobrevida do paciente, sendo que cerca de 50 a 80% dos pacientes podem ser considerados inoperáveis ao diagnóstico (SIGN, 2006; BERRY, 2014).

A investigação diagnóstica inicia-se através de endoscopia gastrodigestiva superior, associada à biópsia que permite confirmação histológica do tumor. Estudos contrastados do trato gastrointestinal superior, com utilização de bário são de uso mais raro atualmente como método inicial de investigação, porém podem ser úteis para avaliação do grau de estenose do lúmen (WANG; WONGKEESONG; BUTTAR, 2005; BERRY, 2014; FOLEY; FINDLAY; GOH, 2018).

O estadiamento é baseado na extensão da doença, na identificação da invasão do tecido neoplásico às estruturas adjacentes (como traqueia, pleura e aorta), de envolvimento dos linfonodos regionais e de doença metastática à distância, sendo os locais mais usuais fígado, pulmões e ossos (HONG et al., 2014). No caso desta neoplasia, o estadiamento é realizado usualmente a partir de uma combinação procedimentos que envolvem a ultrassonografia endoscópica (USE), associada ou não à biópsia por aspiração por agulha fina (PAAF), tomografia computadorizada (TC) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), associada ou não à tomografia computadorizada em sistemas integrados (GODOY et al., 2013).

A ultrassonografia endoscópica é considerada por muitos autores o método disponível mais acurado para a avaliação locoregional da doença (*status* T e N), sendo superior à TC e à PET (BERRY, 2014; LU et al., 2016). Na avaliação da extensão tumoral, sua sensibilidade e especificidade seriam em torno de 81–90% e 99%, respectivamente (PULI et al., 2008; GODOY et al., 2013). Já na avaliação do envolvimento de linfonodos regionais, a mesma metanálise de Puli e colaboradores (2008) encontrou medidas sumárias para sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 84,7% e 84,6%. Seu uso combinado à PAAF melhoraria ainda mais sua acurácia, alcançando sensibilidade e especificidade neste uso de, respectivamente, 96,7% e 95,5%.

Entretanto, esta modalidade de imagem possui como limitações a relativa dependência à expertise do operador, a profundidade de penetração da detecção limitada à 5 cm, e o campo de visão restrito, sendo incapaz de visualizar alguns linfonodos abdominais e metástases à distância (ALLUM et al., 2011; KAYANI et al., 2011; MARZOLA et al., 2012). Além disso, a passagem do endoscópio poder ser impedida por obstruções luminais, relativamente comuns em tumores maiores, e o exame não está ausente de riscos, associados a potenciais complicações relacionadas à sedação (FOLEY, FINDLAY; GOH, 2018). Ainda assim, Allum e colaboradores (2011) consideram que a tecnologia, associada à PAAF, seria um método seguro e acurado para avaliar lesões sólidas como metástases em fígado e adrenal. Alguns autores, por outro lado, advogam o seu uso apenas após a presença de doença irresssecável ou metastática ter sido inicialmente descartada com o uso de outros métodos de imagem (BERRY, 2014; AUSTRALIA, 2011).

Já a tomografia computadorizada tem um papel importante na detecção de metástases à distância, principalmente para fígado e pulmão, tendo sido por muitos anos o primeiro método de escolha para este uso, e também na avaliação da extensão da invasão do tumor primário às estruturas adjacentes (BERRY, 2014; VAN WESTREENEN et al., 2004). Revisão sistemática e metanálise de van Vilet e colaboradores (2008) estimou medidas de sensibilidade e especificidade para a TC de 50% e 83%, respectivamente, na detecção de metástases em linfonodos regionais, e de 52% e 91% na detecção de metástases à distância.

Algumas de suas principais limitações encontram-se na sua baixa capacidade de detectar metástases em linfonodos de tamanho normal, por se basear apenas em aspectos anatômicos (linfonodos abdominais e intratorácicos <1 cm, assim como supraclaviculares <0,5 cm e retrocruais <0,6 cm normalmente não são considerados suspeitos para malignidade), e a menor utilidade na avaliação local da doença (*status* T), com sensibilidade relativamente menor em relação à USE na diferenciação das diferentes camadas da parede esofagiana e, conseqüentemente, entre T1, T2 e T3 (VAN VILET et al., 2008; GODOY et al., 2013; MARZOLA et al., 2012). Além disso, outra limitação advém do fato de outras anormalidades benignas ou decorrentes de processos inflamatórios poderem causar aumento de tamanho nos linfonodos e serem captados pela TC (NAPIER; SCHEERER; MISRA, 2014). Por fim, a janela de exame da TC usualmente limita-se ao tórax e abdome superior, perdendo-se metástases presentes em outras localizações, o que pode conferir

vantagem à PET e PET-TC, capazes de examinar o corpo inteiro em um único exame.

O uso da tomografia de emissão de pósitrons, sozinha ou combinada à tomografia computadorizada em sistemas integrados (PET-TC), parece incrementar a acurácia do estadiamento do câncer de esôfago, particularmente na detecção de doença metastática sistêmica e em linfonodos distantes (GODOY et al., 2013). A tecnologia seria a mais acurada na identificação de metástases à distância, sendo capaz de detectar metástases ocultas em 15-20% dos pacientes, impactando diretamente na escolha da terapêutica (VAN WESTREENEN et al., 2005; BERRY, 2014). As principais revisões sistemáticas que avaliaram a tecnologia para este uso apontam para valores de sensibilidade de 67% e especificidade de 97%, segundo van Westreenen e colaboradores (2004), e de 71% e 93%, respectivamente, segundo van Vilet e colaboradores (2008). Apesar do último estudo não encontrar diferenças estatisticamente significantes entre os valores de sensibilidade e especificidade da PET e TC para a avaliação do *status* M, seus autores concluem, a partir da análise das curvas *Summary Receiver Operating Characteristic* (SROC) das tecnologias, que a performance diagnóstica da PET na detecção de metástases à distância era significativamente maior em relação à da TC.

Para a detecção do envolvimento dos linfonodos locoregionais, a mesma metanálise de van Westreenen e colaboradores (2004) mostrou sensibilidade e especificidade da ^{18}F FDG-PET de 51% e 84%, respectivamente. Van Vilet e colaboradores (2008), por sua vez, obtiveram para a avaliação de linfonodos regionais valores de sensibilidade de 57% e especificidade de 85%. Entretanto, para estes últimos autores, não houve diferenças estatisticamente significantes entre a performance diagnóstica da PET para este uso, quando comparado à USE e TC. Já metanálise mais recente, que realizou avaliação da acurácia da PET-TC na detecção de metástases em gânglios regionais, obteve medidas sumárias de 55% para sensibilidade, 76% para especificidade e 75% para acurácia (SHI et al., 2013). Para estes autores, ao comparar seus resultados com a metanálise de 2008, não haveria evidência de que a PET-TC seria, de fato, melhor que a PET sozinha na detecção de metástases em linfonodos regionais no estadiamento inicial do câncer de esôfago. Além disso, sugerem que um resultado negativo desta tecnologia não poderia ser usado sozinho para descartar presença de metástases regionais (SHI et al., 2013).

Algumas das limitações da tecnologia PET residiriam na incapacidade, assim como a TC, de determinar o *status* T do tumor e na baixa acurácia na detecção de metástases locais em linfonodos, principalmente no mediastino, apesar de algumas diretrizes advogarem que a tecnologia seria também útil na delimitação craniocaudal da extensão da doença e na detecção do envolvimento de nódulos linfáticos locais (ALLUM et al., 2011; BOURGUET et al., 2006; ROBERTS; KAY, 2014). Outras restrições apresentam-se na falta de detalhamento anatômico no caso dos sistemas PET isolado, que seria superada pelo uso de sistemas integrados PET-TC, seus altos custos e a menor disponibilidade em relação a outras tecnologias já mais difundidas (AUSTRALIA, 2011).

Atualmente, vários autores e diretrizes advogam pelo uso combinado das três tecnologias ao longo da estratégia diagnóstica dos pacientes com câncer de esôfago: TC, USE e PET/PET-TC, em prol de um detalhamento mais abrangente do estadiamento (ALLUM et al., 2011; BOURGUET et al., 2006). Berry (2014) menciona, inclusive, que os sistemas integrados de PET-TC poderiam substituir o uso da TC. Em favor desta substituição, conta o fato da PET-TC (assim como a PET sozinha) permitir a avaliação do corpo inteiro em um único procedimento (ALLUM et al., 2011), ao contrário da TC.

O principal impacto do uso da PET no estadiamento seria a exclusão de pacientes que não se beneficiariam de tratamento com intenção curativa (cirúrgico ou não) pela detecção de linfadenopatia ou metástases à distância nesta imagem, permitindo evitar cirurgias desnecessárias (MSAC, 2008; BOURGUET et al., 2006; VAN WESTREENEN et al., 2005). O estadiamento da doença é o principal fator determinante da escolha do tratamento, além da localização do tumor e das condições clínicas do paciente e a presença de comorbidades (SIGN, 2006).

Apenas para pacientes com doença inicial, a cirurgia é recomendada como única modalidade terapêutica, e podem incluir ressecção local endoscópica, esofagectomia, ablação por radiofrequência, crioterapia e terapia fotodinâmica (LU et al., 2016; BERRY, 2014). Para os casos de pacientes com doença considerada irrecorrível ou com evidências de doença metastática distante, o tratamento paliativo é recomendado, e pode incluir quimioterapia, que pode estar associada à radiação ionizante, ou cuidado de suporte. Este inclui o controle dos sintomas, objetivando o mínimo de efeitos colaterais e intervenções, mas também pode-se recorrer à colocação de *stents* metálicos auto-expansíveis, radioterapia local, ou

braquiterapia (BERRY, 2014; WANG; WONGKEESONG; BUTTAR, 2005; STAHL et al., 2013; ALLUM et al., 2011). Já para doentes com doença localmente avançada ou locoregional, a forma de tratamento mais adequada é ainda muito variável, sendo internacionalmente aceitos regimes multimodais, incluindo quimioterapia perioperatória e quimioradioterapia neoadjuvantes ou definitiva (BERRY, 2014; GODOY et al., 2013; LU et al., 2016).

O tratamento cirúrgico desta condição ainda está associado à considerável mortalidade e morbidade, apesar dos avanços ao longo dos anos e do desenvolvimento de técnicas menos invasivas (BERRY, 2014). A esofagectomia para o câncer inicial está associada à taxa de mortalidade geral perioperatória de 2%, mesmo quando realizada em centros de saúde com grande volume de cirurgias e cuidado multidisciplinar (WANI et al., 2014). Estes autores, em estudo de base populacional, compararam sobrevida e taxas de mortalidade gerais e específicas entre terapias endoscópicas de erradicação do tumor (TEET, que compreende diferentes técnicas deste grupo) e esofagectomia. No entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as técnicas, seja para a mortalidade específica para o câncer em dois anos (TEET: 10,5% x esofagectomia: 12,7%, $p=0,27$), seja em cinco anos (TEET: 36,7% vs. esofagectomia: 42,8%, $p=0,16$).

Desta forma, a correta seleção de pacientes para a modalidade terapêutica mais adequada torna-se de extrema importância (GODOY et al., 2013).

A PET parece ser um método de imagem não-invasivo promissor para a detecção de metástases distantes que pode prevenir a realização de esofagectomias desnecessárias (VAN WESTREENEN et al., 2004), ao alterar o plano de tratamento dos pacientes de métodos curativos para paliativos, ou vice-versa. Para Reske e Kotzerke (2001), em 17%–20% dos pacientes, o uso da tecnologia permitiu evitar cirurgias desnecessárias e potencialmente prejudiciais. Já para Flamen e colaboradores (2000), o uso da tecnologia poderia alterar o estadiamento da doença de M0 para M1 em 15% dos pacientes, e de modo contrário em 7%, com resultados de outros estudos primários neste sentido sendo apresentados em Marzola e colaboradores (2012).

Sobre o uso da PET e PET-TC em outras indicações no câncer de esôfago, segundo algumas diretrizes internacionais, a tecnologia pode ser usada também no re-estadiamento após a quimio e/ou radioterapia adjuvantes, avaliação da resposta

ao tratamento quimioterápico, delineamento do volume tumoral em pacientes submetidos à radioterapia e detecção de recorrências. Entretanto, as evidências científicas acumuladas em relação ao melhor desempenho da PET para estas indicações ainda não parecem ser suficientes (MSAC, 2008; WONG; WALKER-DILKS; RAIFU, 2010).

O Ministério da Saúde publicou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Esôfago para o país, na forma da Portaria nº 1.439, de dezembro de 2014, que segundo o próprio texto, devem ser utilizadas “na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes” (BRASIL, 2014e). Nestas, de maneira resumida, são expostos os principais pontos acerca do diagnóstico, estadiamento e opções terapêuticas que devem ser levadas em consideração no manejo do paciente com câncer de esôfago³.

É recomendado que o diagnóstico deve ser realizado por endoscopia alta, com comprovação anatomopatológica e definição do subtipo histológico mandatórios. A coleta de espécime para citologia conferiria maior acurácia.

Já o estadiamento, segundo as diretrizes brasileiras, não possuiria método ideal, sendo recomendadas broncoscopia ou ecoendoscopia em tumores localizados acima da carina, e o uso da broncoscopia sempre que houver suspeita de fístula esofagobrônquica. Outros exames que podem ser utilizados são a TC de tórax e abdômen superior, exame endoscópico esofagiano e mediastinal, e USE, associada ou não à PAAF dos linfonodos aumentados. Sobre o uso da laparoscopia, é dito que não há evidência suficiente para a recomendação de seu uso, apesar de alguns centros a utilizarem com o objetivo de aumentar a precisão do estadiamento. Da mesma forma, não há recomendação de se solicitar exames de diagnóstico de patologia clínica ou de marcadores tumorais, seja para quaisquer indicações no

³ Segundo as diretrizes, diagnóstico, tratamento cirúrgico e acompanhamento de doentes com achados incidentais pode ser realizado em hospitais gerais com serviço de cirurgia ou de cirurgia oncológica, enquanto tratamento cirúrgico e clínico de pacientes de todos os estádios do câncer de esôfago deve ser realizado em hospitais habilitados como Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Maiores detalhes sobre os estabelecimentos de saúde habilitados para cada tipo de serviço no tratamento do câncer podem ser observados na Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (Portaria 874/2013) e Portaria 140/2014 (BRASIL, 2013a; 2014f), e mapa da rede assistencial do SUS pode ser consultado em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>.

câncer de esôfago (diagnóstico, avaliação prognóstica, seguimento de pacientes e avaliação da resposta terapêutica) (BRASIL, 2014e).

Segundo o mesmo documento, o tratamento deve ser interdisciplinar, e seu planejamento deve ser realizado assim que definidos diagnóstico, tipo histológico, localização e estadio, e todo paciente deve ser avaliado quanto a sua ressecabilidade, levando em consideração a localização do tumor e a avaliação de metástase(s) à distância. Para lesões pré-malignas e malignas iniciais (Tis e T1), fica a critério da equipe assistencial que acompanha o paciente a definição do método mais adequado a ser utilizado, seja ressecção endoscópica ou esofagectomia. Tumores cervicais sem garantia de margem proximal adequada, segundo o documento, devem receber tratamento não cirúrgico (radioterapia) exclusivo. Pacientes com tumor avançado, dependendo da região/órgão invadida(o) podem ou não ser operados. Enquanto tumores que envolvem pericárdio, pleura ou diafragma (T4a) podem ser operados, aqueles que invadem outros órgãos como coração, grandes vasos, traqueia e órgãos adjacentes (T4b), ou tumores da junção esofagogástrica com acometimento linfonodal supraclavicular ou com metástase(s) à distância, devem ser considerados irreseccáveis. A escolha da técnica cirúrgica utilizada também deve ser definida pela localização do tumor, condições do paciente, experiência da equipe cirúrgica e preferências do paciente.

Quimiorradioterapia concomitante ou quimioterapia peri-operatória seria usualmente o tratamento inicial para a maioria dos pacientes com tumor em estágio clínico Ib a III. Segundo as diretrizes, o uso de quimio e radio concomitantes, sendo seguidos de cirurgia ou não, traz benefícios para todos os estadios, podendo ser em termos de sobrevida quando comparados à cirurgia exclusiva ou redução da mortalidade, e deve ser sempre recomendado para o paciente sem metástases à distância com condições clínicas para seu uso.

A utilização de quimioterapia prévia exclusiva (sem radioterapia) parece também aumentar a sobrevida de pacientes com neoplasia de esôfago torácico ressecável, quando comparado com cirurgia. O uso exclusivo de quimioterapia adjuvante (pós-operatória), por outro lado, não parece impactar na sobrevida dos pacientes. Não haveria esquema quimioterápico ideal, tanto para o uso exclusivo quanto concomitante com a radioterapia, porém os mais comuns incluem a 5-fluoruracila infusional e cisplatina, com ou sem um terceiro antineoplásico.

A radioterapia, seja pré ou pós-operatória, não parece trazer benefícios aos pacientes em termos de sobrevida, quando utilizada de maneira exclusiva. O Quadro 4 traz, de maneira esquemática, opções terapêuticas para os pacientes com tumores esofagianos torácicos e distais, como disponibilizado no documento do MS.

Quadro 4 – Opções terapêuticas dos carcinomas torácicos e distais, para pacientes sem metástase(s) à distância

Opções Terapêuticas	Estadio Clínico I *	Estadio Clínico II **	Estadio Clínico III ***
Cirurgia exclusivamente			
Quimioterapia e radioterapia concomitantes			
Quimioterapia e radioterapia concomitante prévias à cirurgia			

Nota: *Carcinoma epidermoide T1-3N0 ou Adenocarcinoma T1-2N0; **Carcinoma epidermoide T1-2N1 ou Adenocarcinoma T3N0 + T1-2N1; ***Carcinoma epidermoide T3-4-2N1-3 ou Adenocarcinoma T3N1, qualquer T4 ou qualquer N2-3.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2014e, p. 12 e 13.

O tratamento paliativo, disponibilizado para aqueles pacientes em estágio avançado da doença e cujo principal objetivo reside no controle dos sintomas, não aparece de modo detalhado nas diretrizes nacionais. Menciona-se apenas que, para a melhoria da disfagia, principal sintoma a ser amenizado, não há uma opção preponderante estabelecida, sendo o *stent* metálico autoexpansível uma opção segura, efetiva e rápida. Outras opções seriam *stent* com braquiterapia, dilatação, ablação endoscópica, e quimio e radioterapia concomitantes.

Em relação à avaliação da resposta terapêutica, é mencionado o uso que tem sido feito da PET, mas que sua superioridade em relação à ecografia endoscópica ainda não está definida. A recomendação é que os mesmos exames utilizados no estadiamento sejam repetidos, já que não há exame de imagem ideal para esta indicação. Para o acompanhamento do paciente após o tratamento, são recomendadas consultas a cada 3 a 6 meses nos 2 primeiros anos (2 a 4 consultas anuais neste período), 1 a 2 consultas anuais até o 5º ano, e então consultas anuais. Em caso de apresentação de sintomas pelo paciente, endoscopia digestiva alta e outros exames de imagem devem ser realizados, e em pacientes com câncer inicial submetidos à ressecção endoscópica devem ser monitorados a partir de endoscopia a cada 3 meses no primeiro ano e, então, anualmente (BRASIL, 2014e).

Assinala-se que a tecnologia PET é apenas mencionada nas Diretrizes brasileiras como já sendo utilizada para o estadiamento, mas não há nenhuma referência no sentido recomendar seu uso, uma vez que a tecnologia não se encontra presente nas tabelas de pagamento do SUS para nenhuma indicação relacionada a este tipo de tumor. Este fato levou à decisão tomada nesta tese de delimitar o escopo da pesquisa ao uso da tecnologia PET no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (recém-diagnosticados).

A avaliação de novas tecnologias, como a PET, em adição aos métodos tradicionais de estadiamento da neoplasia, que possam aperfeiçoar o manejo dos pacientes, com possíveis consequências na sua sobrevida e qualidade de vida, é de grande importância não apenas em termos clínicos, mas também do ponto de vista do uso eficiente dos recursos pelos sistemas de saúde, inclusive o SUS.

Deste modo, no próximo capítulo, serão apresentados brevemente aspectos relacionados à tecnologia em análise, a tomografia de emissão de pósitrons, desde aspectos gerais da PET e PET-TC, seu uso no país, até as evidências mais importantes encontradas na literatura sobre sua acurácia no estadiamento do câncer de esôfago, e análises de custo-efetividade presentes na literatura para esta indicação.

2 TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET *scan*)

2.1 Aspectos gerais da tecnologia

A tomografia de emissão de pósitrons (PET) é uma técnica de imagem diagnóstica minimamente invasiva que avalia a perfusão e a atividade metabólica tissulares a partir de traçadores radioativos, ao contrário dos métodos de imagem convencionais (raio X, tomografia computadorizada e ressonância magnética), que são voltados predominantemente apenas para características anatomo-morfológicas dos tumores (MSAC, 2008; LU et al., 2016).

Seu desenvolvimento remonta o início da década de 70, logo após o surgimento da tomografia computadorizada. Como já relatado anteriormente por outros autores, no fim da década de 90, começaram a ser introduzidos sistemas PET integrados com a tomografia computadorizada (PET-TC), onde tornou-se possível o registro agregado das informações anatômicas da TC e da imagem metabólica da PET. A partir do início da década seguinte, houve outro importante marco para esta tecnologia, com o surgimento e consequente popularização dos sistemas híbridos PET-TC, que captam ambas as imagens anatômicas e metabólica em um mesmo exame. Alega-se também que o desempenho dos aparelhos melhorou significativamente desde o início do seu desenvolvimento, com os aparelhos mais recentes apresentando melhor resolução, sobretudo com significativa melhoria na resolução espacial com o uso de sistemas PET e TC integrados no mesmo aparelho (BIZ, 2014; CAETANO et al., 2009; NGUYEN; PELOQUIN; LACASSE, 2005; DEVARAJ; COOK; HANSELL, 2007).

Atualmente, o mercado desta tecnologia é liderado por empresas como General Electric (GE) Healthcare, Philips Healthcare e Siemens Healthcare, porém conta com outros fabricantes como Toshiba Medical Systems Corporation, Mediso Medical Imaging System, Fujifilm Holdings, entre outros (BUSSINESS WIRE, 2016).

Suas principais aplicações clínicas residem nas áreas da oncologia, onde atualmente é mais utilizada, cardiologia e desordens neuropsiquiátricas. Em oncologia, o radiofármaco mais utilizado continua sendo o ^{18}F -FDG, análogo da glicose que tende a ser consumido em maior quantidade pelas células cancerosas

(MSAC, 2008), cuja captação se torna perceptível nas imagens avaliadas pelo médico nuclear.

Seu uso permitiria a observação de alterações precoces na proliferação de células tumorais que precedem mudanças anatômicas nas mesmas (LU et al., 2016), o que possibilitaria detectar nódulos e metástases de menor tamanho, conferindo vantagens em relação às técnicas frequentemente utilizadas.

O uso da tecnologia PET sozinha, ou PET-TC, que combina no mesmo aparelho as modalidades de imagem radiológica e da medicina nuclear, associando informação anatômica e funcional, vem sendo proposto de maneira substitutiva ou complementar às técnicas convencionais de diagnóstico no manuseio de diversas neoplasias, inclusive no câncer de esôfago. Uma de suas principais vantagens em relação às técnicas frequentemente utilizadas, dada a utilização de critérios metabólicos, é conseguir detectar nódulos e metástases de menor tamanho, pois não está limitada a aspectos anatômicos. Evidências científicas vêm se acumulando em relação à sua maior acurácia em diversas indicações oncológicas e a possíveis alterações no manejo dos pacientes (FACEY et al., 2007, GALLAMINI; ZWARTHOED; BORRA, 2014).

A tecnologia de imagem PET é complexa, não se restringindo aos tomógrafos, mas também ao conjunto de equipamentos necessários à produção do ^{18}F -FDG (CAETANO et al., 2009). Como este radiofármaco possui meia-vida curta, de cerca de 110 minutos, sua produção e transporte podem ser limitantes à expansão da tecnologia. Grande parte do desafio à sua implementação, sobretudo em sistemas públicos de saúde, se dá por seus altos custos, infraestrutura, suporte técnico e mão de obra altamente qualificada requeridos.

2.2 PET-TC no Brasil

No Brasil, a difusão da tecnologia iniciou-se a partir dos anos 2000, mas ainda hoje apresenta quantidade de equipamentos instalados relativamente pequena, principalmente nas unidades públicas, mas se encontra em forte expansão.

Para o início da fase de expansão do uso da tecnologia no país, importante fator contribuinte foi sem dúvida a facilitação do acesso ao ^{18}F -FDG a partir da

queda do monopólio da União na produção de radiofármacos em 2006 (BRASIL, 2006), importante insumo para a realização do exame, e cuja produção restrita constituía elemento limitante à ampliação dos serviços. Desta forma, observou-se a partir daquele momento o aumento no número de aparelhos instalados, inicialmente e principalmente em instituições privadas, mas não restrito a essas.

Esta expansão acentuou-se a partir de 2010, quando da inclusão de procedimentos envolvendo a tecnologia no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), inicialmente restrita a duas neoplasias específicas: câncer de pulmão de células não pequenas e linfomas Hodgkin e não-Hodgkin⁴ (ANS, 2010a; 2010b). A partir de sucessivas revisões deste rol, a última tendo entrado em vigor no início de 2018, a cobertura obrigatória exigida aos planos de saúde passou a incluir, desde então, indicações para nove diferentes neoplasias para o uso do PET oncológico: as duas iniciais; câncer colorretal; diagnóstico de nódulo pulmonar solitário; câncer de mama metastático; câncer de cabeça e pescoço; melanoma; câncer de esôfago e tumores neuroendócrinos⁵ (ANS, 2011; 2013; 2015; 2017).

⁴ A cobertura atualmente é obrigatória para pacientes portadores de câncer de pulmão de células não pequenas, comprovado por biópsia, para as indicações de caracterização das lesões, estadiamento do comprometimento mediastinal e à distância, ou detecção de recorrências. Já para pacientes com linfomas Hodgkin e não-Hodgkin, a cobertura relaciona-se ao estadiamento primário, avaliação da resposta terapêutica, ou monitoramento da recidiva da doença (ANS, 2015).

⁵ A cobertura para pacientes com câncer colorretal aplica-se para os seguintes casos: recidivado potencialmente ressecável, para pacientes com CEA elevado sem evidência de lesão por métodos de imagem convencional, ou para recidivas com achados radiológicos inconclusivos com ou sem CEA aumentado. Para a avaliação do nódulo pulmonar solitário, quando forem preenchidos os seguintes critérios: resultados de RM ou TC forem inconclusivos, o nódulo for > 1cm, não espiculados e sem calcificações. No caso do diagnóstico de câncer de mama metastático, haverá cobertura obrigatória quando os exames de imagem convencionais apresentarem achados equívocos. Para pacientes de câncer de cabeça e pescoço, a cobertura será obrigatória nos seguintes casos: quando houver presença de imagem pulmonar, hepática ou em outro órgão suspeita de metástase mas outros exames de imagem não forem suficientemente esclarecedores quanto à sua natureza; ou quando biópsia por agulha de lesão ou linfonodo cervical apresentar como resultado "carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma ou carcinoma epitelial anaplásico" com tumor primário desconhecido e outro(s) exame(s) de imagem não suficientemente esclarecedor(es). A cobertura será obrigatória para pacientes com melanoma quando: para estadiamento do melanoma de alto risco (tumor com espessura $\geq 1,5$ mm, ou linfonodo, sentinela ou clinicamente, positivo) sem evidência de metástases e sem exames convencionais suficientemente esclarecedores, ou para avaliação de recidiva detectada por outro método diagnóstico em pacientes candidatos a metastectomia (exceto para lesões de SNC ou lesões muito pequenas - < 3 mm de espessura). A indicação para tumores neuroendócrinos é restrita a pacientes com tumores neuroendócritos que potencialmente expressem receptores de somatostatina, para localização do tumor primário, detecção de metástases, de doença residual, recorrente ou progressiva, ou determinação da presença de receptores da somatostatina. O procedimento PET-TC, neste caso, deve ser realizado com análogos da somatostatina (ANS, 2017).

Para o câncer de esôfago, as indicações especificamente sugerem seu uso apenas para casos de tumor “localmente avançado” para a detecção de metástases à distância, quando outros exames de imagem (TC de tórax e ultrasonografia ou TC de abdome) não forem suficientemente esclarecedores (ANS, 2015; 2017).

Já em relação aos serviços públicos, apesar de alguns hospitais já ofertarem o procedimento PET *scan* há alguns anos, a incorporação deste ao financiamento público ocorreu apenas em 2014, e restrito a indicações relacionadas a apenas três neoplasias: estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas potencialmente ressecável; detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável, e estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin (BRASIL, 2014b; 2014c; 2014g).

Esta incorporação ocorreu através de processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), a partir de demanda interna da própria Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do MS e seguindo os trâmites usuais da Comissão, inclusive tendo ocorrido Consulta Pública entre novembro e dezembro de 2013 para a apreciação popular dos relatórios de recomendação produzidos pela Comissão para cada uma das indicações, e com vistas a atender as exigências em lei já mencionadas que regulamentam o fluxo do processo de incorporação de tecnologias no âmbito do SUS (BRASIL, 2011b; 2011d).

Desta forma, após a incorporação e atendendo a necessidade de incluir o procedimento nas tabelas de pagamento do sistema público de saúde, a Secretaria de Atenção em Saúde publicou em 01º dezembro de 2014 a Portaria nº 1.340, que determinou a inclusão do procedimento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) a partir daquela data (BRASIL, 2014h). O procedimento recebeu a designação “02.06.01.0095 – TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT)”, e em sua descrição no sistema determinou-se que

Deve ser autorizada, conforme os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde, para o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas potencialmente ressecável; para a detecção de metástase(s) exclusivamente hepática(s) e potencialmente ressecável(eis) de câncer

colorretal; e para o estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin.⁶ (BRASIL, 2017a)

Nesta mesma Portaria, ficou estabelecido que o procedimento seria financiado por 6 (seis) meses através do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC) e que o Instrumento de Registro seria a APAC (Procedimento Principal). Uma Portaria posterior, de setembro de 2015 prorrogou o prazo da forma de financiamento até o final daquele ano, com a justificativa da necessidade de formação de uma série histórica de procedimentos realizados necessária para que a sua eventual agregação ao Componente Limite Financeiro da Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar (MAC) dos Estados e Municípios (BRASIL, 2015b).

Pode-se então, a partir deste histórico, assumir que o uso da tecnologia ainda se encontra em processo de expansão no país. Com a incorporação do procedimento no sistema público de saúde, assim como a expansão da lista de cobertura na saúde suplementar, pode possivelmente aumentar o número de aquisições de aparelhos, seja por locais onde ainda não possui até o momento a oferta do procedimento, seja pela substituição de aparelhos PET dedicados mais antigos, que ainda não sejam dos sistemas híbridos integrados à TC (PET-TC). Além disso, na medida em que a expansão da cobertura na saúde suplementar já esteja consolidada, pelo tempo decorrido de sua realização, é possível que se intensifique a pressão pela ampliação da cobertura também no SUS. Estas pressões geram a necessidade de informações técnicas sobre estas novas indicações atualizadas e baseadas em evidências científicas disponíveis para auxiliar o processo de tomada de decisão por parte dos gestores.

⁶ O procedimento aparece na lista do SIGTAP associado às seguintes CID principais: C18.0 a C18.8, C19, C20, C34.0 a C34.3, C81.0 a C81.9, C82.0 a C82.9, C83.0 a C83.4, C83.6, C83.8, C83.9, C84.0 a C84.5, C85.7, C85.9, C88.3, C88.7, C88.9. Disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>, acesso em 01/04/2017 (BRASIL, 2017b).

2.3 Acurácia da PET E PET-TC no estadiamento inicial do câncer de esôfago

Inicialmente, de modo a auxiliar a construção deste trabalho de pesquisa de doutoramento, realizou-se uma revisão rápida da literatura, não sistemática, sobre o uso da PET na indicação sob estudo. Uma estratégia de busca estruturada buscou identificar artigos relevantes sobre a acurácia do uso da FDG-PET e da PET-CT no diagnóstico do câncer de esôfago, com vistas a mapear o estado da arte sobre o assunto, tanto com o objetivo de estabelecer uma justificativa para a construção do modelo de custo-efetividade, principal produto desta tese, quanto obter informações sobre a estrutura do modelo e outros parâmetros utilizados em estudos similares.

Para tal, foi realizada busca nas bases bibliográficas *MEDLINE* (via *Ovid* e *Pubmed*), *Cochrane Library*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) e *HTA database*, ambas mantidas pelo *Centre for Reviews and Dissemination*, da Universidade de York⁷, por artigos e documentos publicados até 2016, com atualizações realizadas através da ativação alertas de e-mail até a conclusão deste trabalho em 2019. Foram utilizados termos para a tecnologia, a condição em análise e filtros para o tipo de estudo, adaptados de acordo com as bases utilizadas, sem qualquer tipo de restrição quanto a ano de publicação ou idioma. Os documentos obtidos encontram-se sumarizados a seguir.

A análise da literatura relativa ao uso da tecnologia PET no estadiamento do câncer de esôfago já foi realizada por alguns autores ao longo dos anos. Inclusive, foi objeto de um parecer técnico-científico elaborado por Caetano e colaboradores em 2009. A metodologia utilizada foi a das revisões rápidas de ATS, congregando, de forma complementar, pesquisa de avaliações produzidas por agências de ATS, levantamento de protocolos de prática relativos ao uso da PET no câncer de esôfago, e pesquisa bibliográfica por revisões sistemáticas e metanálises. A análise do conjunto de documentos apontou para cinco revisões sistemáticas publicadas até aquele momento (BCBSA, 2002; VAN WESTREENEN et al., 2004; AETS, 2006; AHTAP, 2006; VAN VILET et al., 2008) que avaliavam o estadiamento inicial dos pacientes com a neoplasia em questão, e que serão abordados individualmente em seguida.

⁷ Através da página: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ResultsPage.asp>.

De modo geral, os resultados encontrados até aquele momento apontavam para performance superior do ultrassom endoscópico em relação à PET e à TC, seja no caso da detecção de metástases ganglionares locoregionais (onde possui maior sensibilidade, apesar de menor especificidade), ou mesmo na detecção de algumas metástases ganglionares à distância (sobretudo gânglios celíacos e parte dos abdominais). Entretanto, como esta tecnologia não consegue identificar todos os gânglios abdominais, por sua profundidade de penetração da detecção restrita à 5 cm, haveria uma oportunidade de atuação da PET neste caso mesmo com sensibilidade e especificidade consideradas apenas razoáveis. Já em relação à detecção de metástases sistêmicas à distância, a PET possuiria maior acurácia diagnóstica em relação à TC, mas ambas poderiam ser utilizadas. Seu uso combinado poderia inclusive, segundo os autores, ser de maior valor clínico (CAETANO et al., 2009). Em relação ao uso dos sistemas integrados PET-TC, ainda havia pequeno número de estudos com número reduzido de participantes, para que se pudesse avaliar os resultados naquele momento, apesar de seus resultados parecerem melhores que a PET isolada. Também não se pôde chegar a conclusões em relação ao impacto da PET no manuseio clínico-terapêutico, pois a única RS que abordava o assunto incluiu apenas seis estudos com pequenas amostras de pacientes (VAN WESTREENEN et al., 2004).

A primeira revisão sistemática obtida foi realizada pelo painel consultivo médico da *Blue Cross and Blue Shield Association (BCBSA)* em 2002, a partir de artigos publicados entre 1996 e março de 2002 que avaliaram o uso da PET no diagnóstico, estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento no câncer de esôfago. Em relação ao estadiamento, o estudo estimou sensibilidade e especificidade da PET na avaliação dos linfonodos locoregionais de, respectivamente 51% (IC 95% 31%-70%) e 89% (IC 95% 81%-94%), e para a TC de 42% (IC 95% 25%-61%), e 87% (IC 95% 67%-96%), respectivamente. Entretanto, as diferenças nas medidas de performance diagnóstica das tecnologias não foram consideradas estatisticamente significantes, assim como as estimativas de sensibilidade mostraram grande variabilidade, com intervalos de confiança amplos, que se sobrepunham (BCBSA, 2002).

Já em relação à avaliação dos linfonodos distantes, ambos estudos comparativos incluídos (com apenas 77 pacientes) apontavam para maior sensibilidade da PET em relação à TC. Porém, quanto à especificidade, enquanto

um dos estudos encontrou maior especificidade da PET em relação à TC, o outro obteve especificidades semelhantes. Por fim, na avaliação de metástases em sítios distantes, estimaram-se como medidas sumárias de sensibilidade 69%-100% para PET e 41%-56% para TC, e de especificidade de 90%-93% para PET e 74%-95% para TC. Apesar de sugerirem melhor performance da PET, apenas três estudos foram incluídos, e estes apresentavam algumas falhas, como possível viés de verificação e ausência de cegamento aos resultados de outros testes diagnósticos. De maneira geral, os autores consideraram a qualidade geral da evidência questionável, e que a mesma era insuficiente para permitir conclusões sobre a performance diagnóstica da PET no estadiamento do câncer de esôfago, apesar de ser a indicação com maior volume de evidência disponível (BCBSA, 2002).

Van Westreenen e colaboradores (2004) revisaram a literatura científica em relação ao papel diagnóstico da ^{18}F -FDG PET no estadiamento inicial do câncer de esôfago, a partir de estudos publicados até junho de 2003. Doze estudos foram incluídos, e na metanálise dos resultados realizada, os autores estimaram como medidas sumárias da PET para a avaliação de linfonodos locoregionais (*status* N) de 51% (IC 95% 34%-69%) para sensibilidade e 84% (IC 95% 76%-91%) para especificidade. Já para a avaliação de metástases à distância (*status* M), estimaram-se sensibilidade de 67% (IC 95% 58%-76%) e especificidade de 97% (IC 95% 90%-100%). Apenas foi avaliado o desempenho diagnóstico do PET, sem compará-lo com outra tecnologia de imagem.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada como moderada, principalmente pela ausência de descrição nos estudos sobre o uso de cegamento dos resultados da PET quando da aplicação dos testes de referência, o que poderia gerar viés de diagnóstico e superestimação da acurácia da tecnologia. Outros fatores de redução da qualidade residiam no desenho retrospectivo em 1/3 deles, escassez de descrições claras dos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes, a interpretação dos resultados da PET de posse de outras informações clínicas disponíveis, e diferenças nas classificações dos *status* N e M entre os estudos incluídos. Concluiu-se que baixos valores de sensibilidade e especificidade na avaliação de linfonodos locoregionais podem ter sido influenciados pela captação do tumor primário e consequente mascaramento dos resultados dos linfonodos adjacentes, e pela ocorrência de falsos positivos em pacientes com inflamações crônicas. Já na avaliação de metástases à distância, os resultados foram

considerados razoáveis, apesar da interpretação ser mais complexa devido à heterogeneidade da classificação do *status* M nos estudos primários (VAN WESTREENEN et al., 2004).

Em 2006, a Agência de Avaliação de Tecnologias Sanitárias (AETS) do Instituto Carlos III, da Espanha, realizou revisão sistemática com metanálise para avaliar o uso da PET ou PET-TC em diversas situações clínicas, dentre elas o câncer de esôfago. Artigos publicados de janeiro/2001 a janeiro/2006 foram obtidos e, a partir de 11 trabalhos sobre estadiamento inicial do câncer de esôfago incluídos, estimaram-se as medidas sumárias de sensibilidade, especificidade e razão de chances diagnóstica para a PET de 55% (IC 95% 50%-60%), 91% (IC 95% 89%-93%) e 12,1 (IC 95% 7,11-20,57), respectivamente. Já para a TC, a partir de nove artigos que também a utilizaram em comparação à PET, foram obtidas as seguintes medidas sumárias: sensibilidade 43% (IC 95% 38%-49%), especificidade 84% (IC 95% 80%-87%) e razão de chances diagnóstica 3,93 (IC 95% 2,22-6,96). A área da curva SROC foi estimada em 0,80 para a PET e 0,61 para a TC (AETS, 2006).

Os resultados obtidos se assemelhavam, segundo os próprios autores, à revisão de van Westreenen e colaboradores (2004), apesar deste estudo ter obtido apenas medidas sumárias gerais para o estadiamento do câncer de esôfago, enquanto a revisão de van Westreenen estimou valores em separado para a avaliação de linfonodos locoregionais e para a detecção de metástases à distância. A conclusão foi que a PET parece ser útil na detecção da malignidade da doença, por apresentar sensibilidade, ainda que baixa, e área da curva SROC superiores às da TC. Assim, pela baixa sensibilidade e por ter resultados de especificidade semelhantes aos da TC, apesar de bons, e por também considerarem a qualidade metodológica dos estudos não muito adequada, o que tira peso dos resultados obtidos, os autores consideraram que a PET não deveria ser a primeira opção para o estadiamento destes tumores (AETS, 2006).

No mesmo ano, a *Agency for Health Technology Assessment In Poland* (AHTAP) também publicou uma avaliação da PET-TC para diversas indicações oncológicas, dentre elas o câncer de esôfago. Busca foi realizada por artigos publicados de janeiro/1998 (época de lançamento do equipamento PET-TC híbrido no mercado) a março/2006, que avaliassem a PET-TC, independentemente do radiofármaco utilizado, em comparação a outras tecnologias diagnósticas financiadas pelo sistema de saúde polonês. Um único estudo avaliou o desempenho

da PET-TC no estadiamento do câncer de esôfago, em comparação à TC e, utilizando a histopatologia ou citologia como padrão ouro. Poucos detalhes são trazidos pelos autores, sobretudo em relação aos resultados. Além disso, o estudo possuía amostra muito pequena (12 pacientes), e parte dos pacientes incluídos parece ter sido submetida a tratamento prévio, o que em princípio impede considerar os resultados para a análise com foco do estudo aqui proposto. Seus resultados indicavam sensibilidade da PET-TC de 100% (IC 95% 74%-100%) x 92% (IC 95% 62%-100%) da TC, mas sem diferenças consideradas significativas pelo pequeno tamanho de amostra, corroborado pelos largos IC obtidos. Além disso, não foram apresentados resultados relativos à especificidade neste estudo. Estimativas de medidas sumárias não foram construídas pelo grupo polonês pelo fato dos dois únicos estudos avaliarem indicações diferentes para o uso da tecnologia (AHTAP, 2006).

Por outro lado, van Vilet e colaboradores (2008) realizaram RS com metanálise com o objetivo de comparar a performance diagnóstica da USE, da TC e da ¹⁸F-FDG PET na avaliação linfonodal e de metástases à distância no estadiamento do câncer de esôfago, com artigos publicados até janeiro de 2006. Na avaliação de linfonodos regionais, foram obtidas as seguintes medidas sumárias para sensibilidade e especificidade, respectivamente: para a USE 80% (IC 95% 75%-84%) e 70% (IC 95% 65%-75%); para a TC 50% (IC 95% 41%-60%) e 83% (IC 95% 77%-89%); e para a PET 57% (IC 95% 43%-70%) e 85% (IC 95% 76%-95%). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre a performance diagnóstica das três tecnologias, a partir da avaliação das curvas SROC. Entretanto, parece haver diferença estatística quando comparadas as estimativas sumárias de sensibilidade e especificidade: enquanto as sensibilidades da PET e da TC foram significativamente menores que a USE, suas especificidades foram significativamente maiores neste uso.

Para a avaliação de metástases em linfonodos celíacos e abdominais, obteve-se como medidas sumárias para sensibilidade e especificidade da USE na avaliação de metástases em linfonodos celíacos, respectivamente, 85% (IC 95% 72%-99%) e 96% (IC 95% 92%-100%), e sensibilidade de 42% (IC 95% 29%-54%) e especificidade de 93% (IC 95% 86%-100%) para a TC na detecção de metástases em linfonodos abdominais. Por fim, na detecção de metástases à distância, a PET mostrou sensibilidade e especificidade sumárias de, respectivamente, 71% (IC 95%

62%-79%) e 93% (IC 95% 89%-97%), enquanto as mesmas medidas de acurácia para a TC foram de, respectivamente 52% (IC 95% 33%-71%) e 91% (IC 95% 86%-96%). Na avaliação do *status* M, apesar da PET apresentar valores maiores de sensibilidade e especificidade que a TC, as diferenças não se mostraram estatisticamente significantes, mas a análise das curvas SROC levou os autores a concluir que a PET teria performance diagnóstica significativamente maior que a TC. A qualidade metodológica de alguns estudos incluídos na metanálise foi considerada limitada pelos autores, pelo design retrospectivo, ausência de cegamento na interpretação dos resultados dos testes e ausência de alguns valores de covariáveis (VAN VILET et al., 2008).

Nas suas conclusões, os autores sugerem que cada tecnologia teria papel distinto no estadiamento do câncer de esôfago. A USE seria particularmente importante na exclusão de metástases em linfonodos regionais, por ser mais sensível que as demais, enquanto TC e PET poderiam ser utilizadas para confirmação de teste positivo, por suas especificidades mais altas. Na detecção de metástases à distância, o uso combinado das duas últimas teria utilidade clínica, com a PET detectando as metástases (pela maior sensibilidade) e a TC sendo usada para a confirmação dos resultados e determinando mais precisamente sua localização (já que as especificidades das tecnologias são semelhantes). Importante salientar que o trabalho não avaliou estudos com a PET-TC, pela ausência de estudos de qualidade até aquele momento (VAN VILET et al., 2008).

Além destes trabalhos produzidos até aquele momento, a partir de busca realizada por novas revisões que tivessem sido produzidas desde então com o foco na indicação em análise, obteve-se inicialmente apenas uma nova revisão sistemática publicada, no seu sentido “estrito”⁸, a partir da avaliação da autora deste trabalho de pesquisa.

A revisão sistemática em questão foi conduzida por Shi e colaboradores (2013), objetivando avaliar o valor da ¹⁸F-FDG PET-TC na detecção de metástases

⁸ Para tal, considerou-se que uma revisão sistemática deve seguir uma série de passos e critérios importantes em sua execução, como a realização de uma busca abrangente na literatura e o uso de dois revisores independentes nas etapas de seleção de resumos e textos completos, e de avaliação da qualidade dos artigos incluídos. Apesar de existirem atualmente estudos que se propõem revisar de maneira sistemática as RS já produzidas sobre determinado assunto, acredita-se que não se deva misturar os tipos de estudos incluídos na busca (RS e estudos primários) nem na avaliação dos resultados. Como alguns trabalhos aparentemente o fizeram, sobretudo em relatórios de avaliação de tecnologias (HTA em inglês), seus principais pontos serão aqui descritos em separado e resumidamente.

em gânglios regionais de pacientes com câncer de esôfago, a partir de artigos publicados entre janeiro/2000 e dezembro/2012. Foram incluídos estudos com pacientes não submetidos a tratamento adjuvante prévio anterior à cirurgia, cujo teste de referência fosse análise histopatológica, e utilizasse como unidade de análise paciente ou cadeias ganglionares. Sete estudos foram incluídos para a unidade de análise cadeias ganglionares, obtendo-se como medidas sumárias de sensibilidade, especificidade e acurácia para a PET-TC, respectivamente, 62% (IC 95% 40%-79%), 96% (IC 95% 93%-98%) e 95% (IC 95% 92%-96%). Nos seis estudos que utilizaram paciente como unidade de análise, as medidas combinadas foram de 55% (IC 95% 34%-74%) para sensibilidade, 76% (IC 95% 66%-83%) para especificidade, e 75% (IC 95% 71%-79%) para acurácia, medida pela área ponderada abaixo da curva SROC. Também foram obtidas medidas para a razão de chances diagnóstica e razões de verossimilhança positiva e negativa (RVP e RVN), de, respectivamente, 3,7 (IC 95% 1,2-11,8), 2,2 (IC 95% 1,2-4,2) e 0,59 (IC 95% 0,35-1,0) na unidade de análise paciente, e 37,8 (IC 95% 15,1-94,6), 15,1 (IC 95% 8,3-27,7) e 0,40 (IC 95% 0,23-0,69) na unidade de análise cadeias ganglionares.

A conclusão dos autores foi que a PET-TC, apesar de cada mais vez utilizada para a detecção de metástases em gânglios regionais, tinha resultados controversos. Seu valor de acurácia para unidade de análise paciente pode ser interpretado como a tecnologia tendo baixa capacidade de discriminar entre pacientes com a doença e aqueles sem a doença. Já os valores de RVN para ambas unidades de análise sugeririam que um resultado negativo da PET-TC não poderia ser usado sozinho para descartar presença de metástases regionais. Além disso, ao comparar as estimativas das medidas sumárias obtidas com os obtidos por van Vilet e colaboradores (2008), os autores indicam que não haveria evidência de que a PET-TC teria, de fato, melhor desempenho que a PET sozinha na detecção de metástases em linfonodos regionais no estadiamento inicial do câncer de esôfago - sensibilidade e especificidade de 55%-62% e 76%-96% neste estudo *versus*, respectivamente, 57% e 85% na metanálise anterior (SHI et al., 2013).

Mais recentemente, após a finalização da realização de parte deste estudo, foram publicadas duas novas revisões sistemáticas sobre o tema. Jiang e colaboradores (2018) avaliaram a acurácia da PET-TC na detecção de linfonodos regionais em pacientes com carcinoma de células escamosas. Foram incluídos estudos publicados de 2006 a 2017 em inglês ou chinês, cujo teste de referência

fosse análise patológica cirúrgica ou pós-cirúrgica, e utilizasse como unidade de análise paciente ou cadeias ganglionares. Nos oito estudos que utilizaram paciente como unidade de análise, a medida combinada para sensibilidade foi estimada em 65% (IC 95% 49%-78%), para especificidade em 81% (IC 95% 69%-89%), e para acurácia a partir da área ponderada abaixo da curva SROC em 80% (IC 95% 76%-83%). Para esta unidade de análise, RVP, RVN e razão de chances diagnóstica foram estimadas em, respectivamente, 3,4 (IC 95% 2,1-5,4), 0,44 (IC 95% 0,29-0,65) e 8 (IC 95% 4-16).

Doze estudos foram incluídos para a unidade de análise cadeias ganglionares, obtendo-se como medidas sumárias de sensibilidade, especificidade e acurácia para a PET-TC, respectivamente, 66% (IC 95% 51%-78%), 96% (IC 95% 92%-98%) e 92% (IC 95% 90%-94%). RVP, RVN e razão de chances diagnóstica foram estimadas em, respectivamente, 15,2 (IC 95% 8,0-28,8), 0,36 (IC 95% 0,24-0,53) e 43 (IC 95% 19-96).

Em ambas as análises, foi detectada a presença de heterogeneidade substancial entre os resultados dos estudos, porém apenas para a unidade de análise linfonodo foi detectada a contribuição do tipo de estudo e origem para a alta heterogeneidade. A conclusão dos autores é de que a tecnologia tem baixa sensibilidade e especificidade moderada a alta para a avaliação de linfonodos regionais para os pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas, e que a alta taxa de falsos negativos do exame leve à necessidade de confirmação patológica ou citopatológica de linfonodos suspeitos.

Hu e colaboradores (2018) avaliaram a acurácia diagnóstica da PET-TC na avaliação de metástases em linfonodos em pacientes com câncer de esôfago pré-cirurgia, tanto virgens de tratamento quanto submetidos à terapia neoadjuvante, trazendo dados em separado para o primeiro grupo. A busca foi realizada em apenas uma base bibliográfica (MEDLINE) por artigos publicados de 2013 a 2017 em inglês. São apresentadas medidas sumárias para três análises distintas com pacientes sem tratamento prévio: unidade de análise paciente para todos os pacientes e tipo histológico carcinoma de células escamosas, e unidade de análise cadeia linfonodal.

Nos oito estudos que utilizaram paciente como unidade de análise, a medida combinada para sensibilidade foi de 54% (IC 95% 42%-65%), especificidade de 82% (IC 95% 71%-89%), acurácia de 73% (IC 95% 69%-76%), RVP de 2,9 (IC 95% 1,8-

4,8), RVN de 0,56 (IC 95% 0,43-0,73) e razão de chances diagnóstica de 5 (IC 95% 3-10). Nos cinco estudos que utilizaram linfonodo como unidade de análise, a medida sumária para sensibilidade foi de 63% (IC 95% 38%-83%), especificidade de 96% (IC 95% 94%-98%), acurácia de 96% (IC 95% 94%-97%), RVP de 16,4 (IC 95% 12,1-22,3), RVN de 0,39 (IC 95% 0,21-0,73) e razão de chances diagnóstica de 42 (IC 95% 20-90).

Na análise referente a tipo histológico carcinoma de células escamosas e unidade de análise paciente, obteve-se a partir de dados de sete estudos medidas combinadas para sensibilidade de 57% (IC 95% 46%-68%), especificidade de 77% (IC 95% 63%-86%), acurácia de 71% (IC 95% 67%-75%), RVP de 2,5 (IC 95% 1,4-4,3), RVN de 0,56 (IC 95% 0,40-0,77) e razão de chances diagnóstica de 4 (IC 95% 2-10).

Os autores concluíram, da mesma forma que Jiang e colaboradores (2018) que a tecnologia possui baixa sensibilidade, e que por tal motivo seu resultado pode não refletir o verdadeiro *status* de doença do linfonodo; porém a sua alta especificidade torna a tecnologia útil para confirmar a presença de metástases em linfonodos já suspeitos.

Apesar de terem obtido valores não muito díspares para as medidas sumárias da tecnologia na avaliação de linfonodos regionais⁹, quando comparadas à outras tecnologias diagnósticas, a conclusão dos autores que sintetizaram dados sobre o tema é que não parecem existir diferenças estatisticamente significantes entre elas. Já entre os estudos que realizaram a avaliação para detecção de metástases à distância, parece haver resultados mais variados (além de em menor número)¹⁰.

Além disso, foram recorrentes o registro de problemas metodológicos nos estudos primários, como pequeno tamanho da amostra e outros vieses que podem

⁹ Valores para sensibilidade de 51% (IC 95% 31%-70%) (BCBSA, 2002); 51% (IC 95% 34%-69%) (van Westreenen et al., 2004); 57% (IC 95% 43%-70%) (Van Vilet et al., 2008), 55% (IC 95% 34%-74%) (SHI et al., 2013), 65% (IC 95% 49%-78%) (JIANG et al, 2018) e 54% (IC 95% 42%-65%) (HU et al, 2018), e para especificidade de 89% (IC 95% 81%-94%) (BCBSA, 2002); 84% (IC 95% 76%-91%) (van Westreenen et al., 2004); 85% (IC 95% 76%-95%) (Van Vilet et al., 2008) e 76% (IC 95% 66%-83%) (SHI et al,2013), 81% (IC 95% 69%-89%) (JIANG et al, 2018) e 82% (IC 95% 71%-89%) (HU et al, 2018).

¹⁰ Essa conclusão se deve ao fato de BCBSA (2002) ter obtido faixas de valores para sensibilidade e especificidade da PET, respectivamente 69%-100% e 90%-93%, e não valores pontuais. Já van Westreenen e colaboradores (2004) obtiveram sensibilidade de 67% (IC 95% 58%-76%) e especificidade de 97% (IC 95% 90%-100%) e van Vilet e colaboradores (2008) reportaram 71% (IC 95% 62%-79%) para sensibilidade e 93% (IC 95% 89%-97%) para especificidade. AETS (2006) obteve valores sumários para o uso no estadiamento em geral, e obteve resultados semelhantes de sensibilidade aos dos autores que avaliaram o uso na avaliação do *status* N, enquanto para especificidade, seus resultados mais se assemelham àqueles das avaliações do *status* M.

influenciar no nível de incerteza associado aos resultados. Soma-se a isto a pequena quantidade de trabalhos que incluiu estudos com PET-TC, tecnologia mais recente e cujas aquisições vêm apresentando tendência de expansão em relação à PET simples. Ainda que tenha havido duas publicações recentes, o foco de ambas foi exclusivamente na avaliação de linfonodos regionais, com apenas uma delas examinando a acurácia para o tipo histológico carcinoma de células escamosas, exatamente a que apresentou maior valor combinado de sensibilidade para a tecnologia, porém valor mais baixo para especificidade dentre todos os estudos. Desta forma, a contribuição diagnóstica da PET para o estadiamento dos pacientes virgens de tratamento pareceu não suficientemente resolvida a partir destes estudos.

Buscou-se trazer também outros trabalhos já produzidos que avaliaram a tecnologia PET, oriundos de relatórios de avaliação produzidos por ou para agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Eles serão mencionados de maneira mais sintética a seguir.

O trabalho de Facey e colaboradores (2007) consiste em um relatório de avaliação de tecnologia, parte de programa da *National Institute for Health Research* (NIHR), em desdobramento à revisão rápida realizada em 2004 pelo mesmo grupo. Eles avaliaram a efetividade clínica da FDG-PET em oito cânceres, incluindo o de esôfago, onde identificaram revisões sistemáticas e estudos primários publicados até agosto de 2005. Os resultados foram apresentados apenas de forma qualitativa, devido à grande variedade de métodos utilizados nos estudos obtidos. Para o estadiamento do câncer de esôfago, são apresentados os resultados de duas RS já apresentadas em detalhes acima (BCBSA, 2002; VAN WESTREENEN et al., 2004), e quatro estudos primários. Resultados de dois desses estudos confirmariam, segundo os autores, a baixa sensibilidade da PET para a detecção de metástases em linfonodos regionais, sendo nos dois casos inferior à da USE. A especificidade, por outro lado, só aumentaria significativamente, segundo um dos estudos, quando as três tecnologias (PET, TC e USE) fossem utilizadas conjuntamente (53% para 100%). Na avaliação de metástases ganglionares e sistêmicas distantes, os estudos apresentados mostraram que a PET tem sensibilidade superior aos seus comparadores (TC e USE). Concluem que a tecnologia parece aumentar a acurácia diagnóstica também nesta indicação, sem, contudo, darem maiores detalhes de como chegaram a esta afirmação (FACEY et al., 2007).

Em 2008, o *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) australiano produziu relatório de revisão da evidência disponível para câncer de esôfago e estômago, não restrito ao estadiamento. Nele, acusam a existência dos trabalhos de Facey e colaboradores (2007) e AHTAP (2006). Como consideram o último de baixa qualidade, optam por dar enfoque ao primeiro e atualizar sua revisão, obtendo três novos estudos primários sobre acurácia no estadiamento inicial. Apesar de avaliados como de qualidade razoável, os autores observaram que, em todos, um padrão ouro válido não foi aplicado a todos os pacientes, o que introduzia potencial viés de verificação. Os autores, buscando avaliar a acurácia incremental da PET em relação ao manejo diagnóstico convencional em pacientes com doença potencialmente curável, produziram estimativas de medidas combinadas destes estudos, acrescido de um estudo presente no trabalho de Facey. Porém, as medidas sumárias produzidas não foram de sensibilidade e especificidade. Para avaliação comparativa da acurácia da PET em relação à TC (uso substitutivo da tecnologia), foram apresentados apenas os resultados obtidos por Facey e colaboradores (2007), já descritos. A conclusão apresentada pelos autores é da existência de indícios de aumento da detecção de metástases à distância com a adição da PET ao estadiamento, porém com aumento associado do número de falso-positivos. Este estudo parece dissonante dos demais, ao buscar apresentar desfechos de acurácia incremental, perdendo comparabilidade, e enfraquecendo a capacidade de análise em relação aos demais.

O *Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg* (KCE) belga produziu dois relatórios, em 2005 e 2009, revisando a evidência disponível sobre a acurácia diagnóstica, efetividade clínica e custo-efetividade da PET para uma ampla seleção de cânceres, dentre os quais o de esôfago (CLEEMPUT et al., 2005, VLAYEN et al., 2009). Os relatórios foram elaborados com o intuito de formular recomendações práticas aos gestores de saúde em termos de planejamento, organização, financiamento, pesquisa e desenvolvimento da PET no país. O primeiro buscou por RS e HTA produzidas até abril de 2005. Em seus resultados, a agência menciona os trabalhos de BCBSA (2002) e van Westreenen e colaboradores (2004). Menciona também o relatório de 2001 do MSAC, que apesar de ser suplantado pelo do BCBSA do ano seguinte, tem alguns estudos mais antigos incluídos. Nele, os oito estudos incluídos para avaliação de linfonodos regionais, apresentavam valores de sensibilidade da PET de 10% a 100% e de especificidade entre 71% e 100%, com

os resultados considerados heterogêneos, sobretudo para a sensibilidade. A conclusão obtida apontava para a existência de evidência da acurácia diagnóstica da PET que suportasse seu uso no estadiamento de sítios distantes e na avaliação linfonodal (locoregional e distal), apesar de na última ela ser mais limitada (CLEEMPUT et al., 2005).

No segundo relatório, atualizou-se a busca para publicações entre 2005 e 2009, a partir do mesmo método. Para o estadiamento do câncer de esôfago, nos resultados são mencionados dois relatórios de ATS (MSAC, 2008; FACEY et al., 2007) e duas revisões (VAN VILET et al., 2008; WESTERTERP et al., 2006), sendo as últimas de qualidade moderada, e quatro estudos primários, que possuíam objetivos e resultados igualmente variados. Ainda assim, os autores advogam pela utilidade da PET nos estadiamento inicial do câncer de esôfago, a partir das evidências existentes (VLAYEN et al., 2009).

Em 2011, o Observatório Regional de Inovação, unidade de pesquisa da Agência Social e de Saúde da região italiana de Emilia-Romagna, que apoia a autoridade local nas decisões relacionadas à adoção de tecnologias em saúde, publicou uma avaliação do uso da PET em diversas indicações relacionadas ao câncer de esôfago (BALLINI et al., 2011). Um painel multidisciplinar de especialistas da região avaliou a evidência científica existente a partir dos critérios da metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A revisão realizada, além de incluir estudos primários, incluía série de casos como um dos tipos de estudos, e também revisões sistemáticas já produzidas. Em relação ao uso da PET no estadiamento, foram incluídos uma RS (VAN VILET et al., 2008), cuja qualidade metodológica foi avaliada pelo revisor como intermediária, 12 estudos primários que avaliavam *status* N e quatro no *status* M. Além disso, dois estudos com foco no impacto do uso da tecnologia nos desfechos clínicos também foram incluídos, além dos resultados de dossiê previamente publicado pela própria agência em 2007.

Dos doze estudos que avaliaram a extensão regional da doença (*status* N), oito utilizaram equipamento PET e quatro utilizaram sistemas PET-TC integrados. Metanálise foi realizada com o total de 22 estudos (12 + os incluídos na revisão de van Vilet), com um total de 957 pacientes, e obteve medida sumária para sensibilidade de 62% (variando de 0%-100%) e especificidade média de 89% (variando de 60%-100%). Como foi detectada variabilidade nas estimativas de

acurácia, os autores declararam ser difícil chegar a uma conclusão quanto à aplicabilidade da PET para a avaliação do *status* N (nível de evidência foi considerado muito baixo), e desta forma o painel de especialistas considerou como “incerto” a recomendação dada para o uso da PET nesta indicação, no lugar da USE.

Na avaliação de metástases à distância (*status* M), como apenas quatro estudos primários foram incluídos na revisão e o número total de pacientes não ultrapassava o de pacientes incluídos na RS, não foi realizada nova metanálise, optando-se por utilizar como medidas sumárias para a PET as de van Vilet e colaboradores (2008) (sensibilidade 71% e especificidade 93%), e os resultados dos estudos primários foram avaliados apenas em relação à consistência comparativamente aos resultados da RS. Como foram considerados pelos autores como consistentes (sensibilidade média de 88% e especificidade média de 94,5%), os autores concluíram que a PET possui melhor acurácia diagnóstica em relação à TC para este uso, parece ser mais específica que sensível, e melhor na avaliação do *status* M do que do *status* N. Sobre o impacto da tecnologia nos desfechos clínicos, não se pôde ter conclusões firmadas, já que os dois estudos obtidos avaliavam desfechos secundários, e o nível de evidência foi considerado muito baixo (BALLINI et al., 2011). Como esta revisão foi realizada em todas etapas cruciais de uma revisão sistemática por apenas um avaliador, e não ter apresentado os resultados individuais da avaliação da qualidade metodológica dos estudos, apenas citando a avaliação agregada dos mesmos, o estudo não foi considerado como uma revisão sistemática, tendo sido apresentados seus resultados junto às demais ATS.

Wong, Walker-Dilks e Raifu atualizaram em 2012 a revisão realizada por Facey e colaboradores (2007), com foco específico em algumas indicações para o câncer de esôfago, incluindo o estadiamento, localizando estudos publicados entre agosto/2005 e maio/2010. Em relação ao estadiamento, além dos resultados das RS já mencionadas no trabalho de referência, os autores mencionam os resultados de van Vilet (2008), que, junto com outros dois estudos primários, apresentam maiores taxas de detecção de metástases à distância com a PET do que a TC ou cintigrafia óssea, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os resultados. A RS e um dos estudos também mostraram que o uso da PET alterou corretamente o estadiamento dos pacientes em cerca de 30% dos casos. Além disso, mencionam

resultado de outro estudo primário que traz alguma evidência de que a PET-TC é superior à PET no estadiamento linfonodal locoregional.

Entretanto, assim como em Facey e colaboradores (2007), não são dados maiores detalhes acerca desses resultados de modo agregado, nem é realizada tentativa de apresentar medidas sumárias dos resultados obtidos. Além disso, outros trabalhos relativos ao estadiamento são apresentados nas tabelas com as características dos estudos incluídos na revisão, mas não são mencionados no texto. Estes estudos mostram, em geral, resultados contraditórios em relação aos resultados da PET na avaliação da extensão local da doença (*status* T), parecem concordar em relação à avaliação do *status* N, onde a tecnologia parece ter valor limitado, semelhante às outras tecnologias ou inferior à USE, e na avaliação do *status* M parecem avaliar a PET como sendo melhor que seus comparadores.

Duas fragilidades do estudo a serem mencionadas são o fato de misturarem os resultados dos diferentes tipos de estudos sem que seja feito nenhum tipo de comparação entre os estudos primários, além de não ser informado se houve qualquer tipo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos. Por fim, a PET é recomendada pelos autores para aumento da acurácia da avaliação do *status* M no estadiamento de pacientes com câncer de esôfago potenciais candidatos à terapia com fins curativos, em uso adicional à TC. Entretanto, os autores discutem que os dados que apoiam esta recomendação são escassos, apesar de convincentes, sem agregarem maiores explicações sobre esta afirmação.

Em resumo, a partir dos trabalhos apresentados nesta seção, ainda há relativamente poucas revisões sistemáticas realizadas sobre o tema, e grande parte delas foram produzidas há muitos anos (BCBSA, 2002; VAN WESTREENEN et al., 2004; AETS, 2006; VAN VILET et al., 2008), assim como poucos estudos avaliaram comparativamente a tecnologia a outras, como TC ou RM, ou mesmo utilizaram a PET-TC. As revisões mais recentes avaliaram apenas um dos componentes do estadiamento (avaliação de doença regional) e/ou apenas um subtipo histológico (SHI et al., 2013; JIANG et al., 2018; HU et al., 2018). Sobretudo, parece ainda não haver consenso acerca do valor da ^{18}F -FDG PET e PET-TC no contexto da avaliação inicial do tumor de esôfago e sobre seu exato papel no manejo diagnóstico destes pacientes, mostrando a necessidade da realização de nova investigação sobre o papel da tecnologia nesta indicação.

2.4 Avaliações econômicas relacionadas ao uso da PET scan no estadiamento inicial do câncer de esôfago

Como foi feito para a produção existente de revisões sistemáticas, procurou-se realizar uma revisão rápida da literatura¹¹, assistemática porém abrangente, sobre as avaliações econômicas completas existentes que avaliassem o uso da PET no estadiamento inicial do câncer de esôfago. Esta revisão objetivou mapear o estado da arte sobre o assunto e, também, obter informações sobre a estrutura de modelos e outros parâmetros utilizados em estudos similares, que auxiliassem a construção do modelo de custo-efetividade, principal produto desta tese.

Apesar do crescimento das evidências científicas acumuladas em relação ao melhor desempenho da PET no estadiamento inicial do câncer de esôfago, poucos estudos avaliaram a razão de custo-efetividade de sua oferta nos sistemas de saúde.

Apenas uma análise de custo-efetividade completa da PET no estadiamento do câncer de esôfago parece ter sido publicada até o momento. Wallace e colaboradores (2002) utilizaram um modelo de análise de decisão para avaliar seis estratégias com diferentes combinações de uso da TC, USE-PAAF, PET e toracoscopia/laparoscopia. Os dados de custos advieram do *Medicare* americano e os desfechos utilizados foram anos de vida salvos, a partir de dados da base norte-americana *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), apesar de, na avaliação da efetividade, os autores apenas mencionarem o segundo.

A estratégia menos custosa foi o uso de TC + USE-PAAF, sendo menos custosa inclusive que o uso da TC sozinho. Este resultado é atribuído pelos autores à menor taxa de pacientes com metástases à distância que seriam erroneamente classificados pela TC e, a partir apenas do seu resultado, encaminhados à cirurgia. A estratégia mais efetiva, em termos de QALY, foi o uso da PET em adição à USE-PAAF, apesar de apenas ligeiramente superior à combinação TC + USE-PAAF. O uso da biópsia aliada à USE reduziria a taxa de falsos positivos e encaminharia ao

¹¹ Através de busca realizada nas mesmas bases descritas na seção sobre revisão da acurácia da PET, agregada da base *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, também mantida pelo *Centre for Reviews and Dissemination*, da Universidade de York, com acesso através da página: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ResultsPage.asp>.

tratamento curativo aqueles que, sem ela, receberiam apenas tratamento paliativo, o que teria levado à maior sobrevida do grupo nestas estratégias, em relação às demais. As demais estratégias se mostraram dominadas em relação à TC + USE-PAAF.

A estratégia que se mostrou mais custo-efetiva foi PET + USE-PAAF, com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 122.843,78/QALY¹². Ela seria ligeiramente mais cara que a estratégia TC + USE-PAAF (média de R\$ 90.333,11 vs. R\$ 81.896,53¹³), porém seria mais efetiva (média de 1,0336 QALY vs. 0,9649 QALY).

Uma das principais limitações deste estudo, entretanto, é que os valores de utilidade das quais foram derivados os QALY foram obtidos a partir de inquérito com especialistas, o que enfraquece sua análise. A conclusão obtida pelos autores foi de que os pacientes diagnosticados com câncer de esôfago deveriam ser encaminhados para o estadiamento primeiramente com PET e, em caso de nenhuma evidência de metástases à distância a partir dos seus resultados, em seguida à USE-PAAF. A tomografia computadorizada se manteria como uma alternativa válida que deve ser utilizada em caso do exame com a PET não estar disponível (WALLACE et al., 2002).

O relatório do *Medical Services Advisory Committee* australiano (MSAC, 2008) faz menção também a um segundo estudo, de van Westreenen e colaboradores (2007), aparentemente não publicado em revista científica até hoje, e cujas informações trazidas aqui foram obtidas da referência contida neste documento. Trata-se de capítulo de tese onde foi desenvolvido estudo com todos os participantes de uma coorte de 199 pacientes submetidos ao estadiamento convencional (TC, USE, ultrassonografia do pescoço, ressonância magnética e broncoscopia) e à PET, com o objetivo de avaliar o valor adicional da PET na detecção de metástases à distância em pacientes potencialmente elegíveis à cirurgia curativa, na perspectiva de um prestador de serviços de saúde (hospital). Cerca de 80% dos pacientes tinham adenocarcinoma e 61% tinham doença em estádios III ou IV.

¹² US\$ 60.544/QALY, convertido para a moeda brasileira pela taxa de conversão dólar paridade do poder de compra (PPP) para o ano de 2018 (R\$ 2,029/US\$), como divulgada pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) em 01 de julho de 2019 (OECD, 2019).

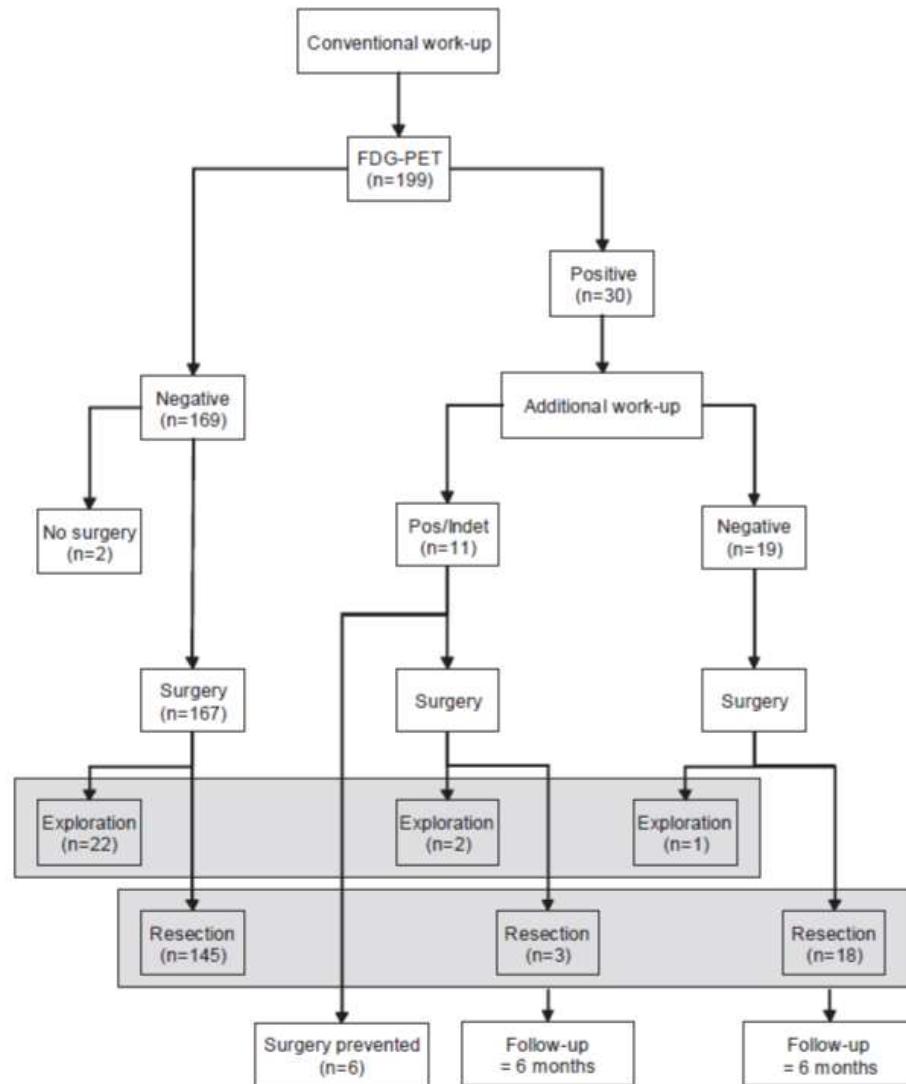
¹³ Respectivamente US\$ 44.521 e US\$ 40.363.

O tempo médio de realização de todos os procedimentos relacionados ao estadiamento foi de 16 dias. Na Figura 1, é possível observar o desenho esquemático da estratégia diagnóstica à qual passaram todos os pacientes deste estudo. Um dos principais achados do estudo ao comparar a PET ao estadiamento convencional foi de que os custos totais da realização da PET em todos os 199 pacientes (R\$ 836.221,13)¹⁴ não foram compensados pela redução do custo relacionado à prevenção de cirurgias desnecessárias em 6 pacientes, que correspondeu a R\$ 151.444,56¹⁵.

¹⁴ Originalmente € 300.034, que foi duplamente convertido, primeiramente de Euro para Dólar a partir da taxa de € 0,732/US\$, relativa à taxa de conversão para zona do Euro, e depois de dólar para Real pela mesma taxa utilizada anteriormente. Ambos valores utilizados correspondem às taxas para o ano de 2018, como divulgadas pela OCDE em 01 de julho de 2019 (OECD, 2019).

¹⁵ Originalmente € 55.980.

Figura 1 – Fluxograma do manejo diagnóstico pelos quais percorreram os pacientes do estudo



Fonte: VAN WESTREENEN et al., 2007, p. 70.

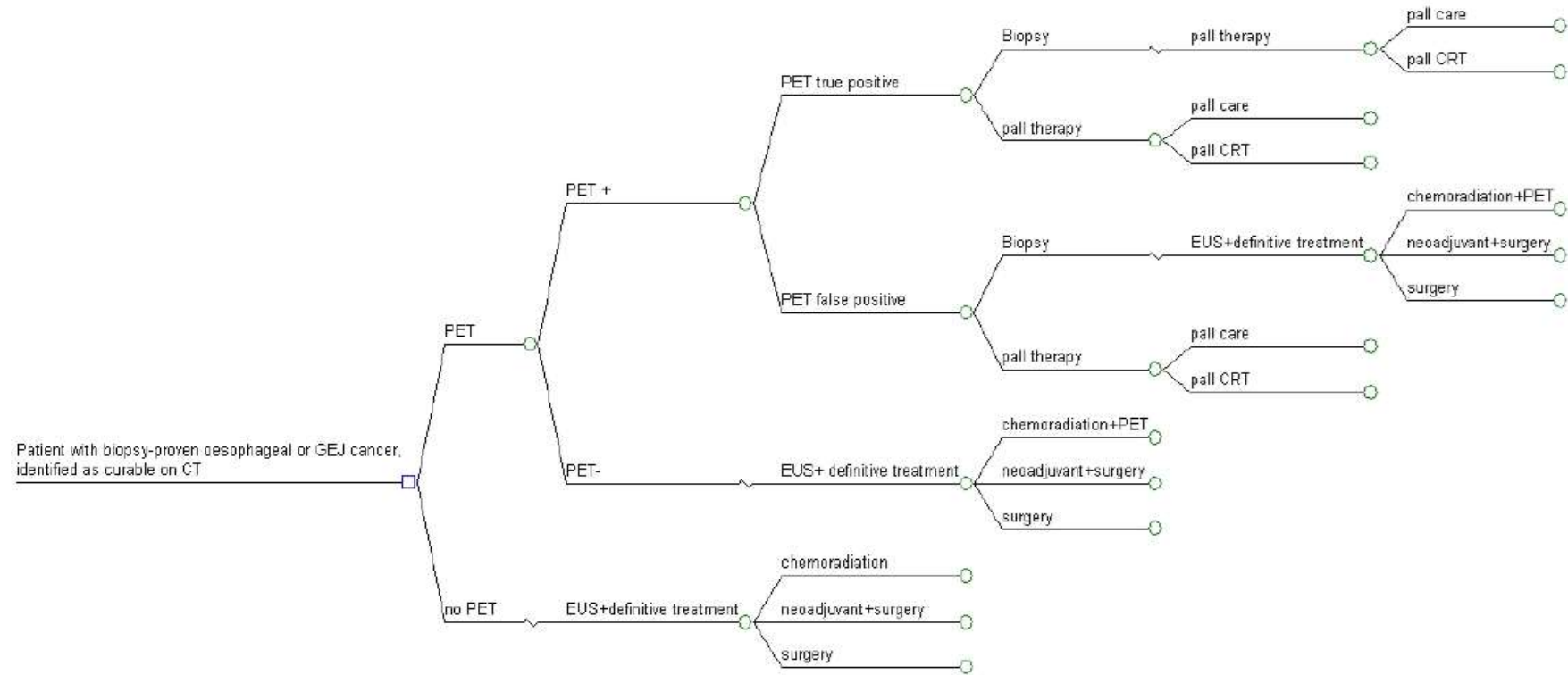
É importante ressaltar que, ao analisar os resultados, percebe-se que apenas os custos são considerados, sem que haja uma medida de efetividade avaliada, como cirurgia evitada, anos de vida salvos ou QALY. Assim, este estudo não pode ser considerado uma avaliação completa da tecnologia PET, e seus resultados precisam ser vistos com restrição, no contexto desta análise (VAN WESTREENEN et al., 2007).

O próprio MSAC, em seu documento, realizou uma análise de custo-consequência para avaliar os custos e consequências de adicionar a PET à estratégia convencional de estadiamento inicial de pacientes com câncer de

esôfago. Foi utilizado um modelo de análise de decisão (Figura 2), onde a população de entrada eram pacientes recém-diagnosticados com câncer de esôfago, comprovados por biópsia, e sem evidência de metástase à distância (doença incurável) a partir da TC.

Na estratégia convencional, todos os pacientes foram encaminhados à USE e, em seguida, ao tratamento definitivo (com intenção curativa), que podia consistir de quimiorradioterapia definitiva, terapia neoadjuvante seguida de cirurgia ou cirurgia isolada. Já na estratégia com adição da PET, resultado positivo da PET para metástases à distância era confirmado em parte dos pacientes através de biópsia, assumida como tendo acurácia de 100%. Casos verdadeiros positivos confirmados pela biópsia eram encaminhados para o tratamento paliativo (quimiorradioterapia paliativa ou colocação de *stent* e tratamento de suporte para todos). Pacientes que não realizavam biópsia confirmatória também eram diretamente encaminhados ao tratamento paliativo. Pacientes com resultado negativo à PET, ou cuja biópsia confirmatória resultasse negativa (falsos-positivos da PET que foram enviados à confirmação por biópsia), eram encaminhados à USE e, em seguida, ao tratamento com intenções curativas.

Figura 2 – Estrutura do modelo de análise de decisão do estadiamento de pacientes com câncer de esôfago



Fonte: MSAC, 2008, p.64.

Como parte dos resultados, todos os pacientes do braço do modelo da estratégia sem a PET foram encaminhados ao tratamento com intenções curativas, enquanto no braço que adiciona a PET ao arsenal diagnóstico, este percentual foi de 84%. Em 5% dos pacientes, cirurgia seria evitada, isso representou evitar complicações decorrentes da cirurgia em 2% destes pacientes, e evitar mortalidade cirúrgica associada em 0,004%. Também em 2% dos pacientes, quimio e radioterapia definitivas seriam evitadas, segundo os autores. Por outro lado, 3% dos pacientes perderiam a chance de tratamento curativo, por não terem seu resultado positivo para metástases à distância avaliados pela biópsia.

O custo total médio da estratégia de uso da PET foi de R\$ 3.287.924,41¹⁶, comparado com R\$ 3.513.551,19¹⁷ da estratégia que utilizava apenas a USE, o que significa que o uso da PET reduzia o custo total em R\$ 225.626,78¹⁸, e era considerado *cost saving*, resultado que se mostrou mantido na análise de sensibilidade probabilística, com chance de quase 99%.

Uma das limitações do estudo reside no fato dos desfechos em saúde não serem comparados de maneira quantitativa, e de igual modo, uma avaliação comparativa de custos e desfechos em saúde simultaneamente não ser realizada, tampouco calculado uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) entre as duas estratégias. Desta forma, não foi possível considerar esta análise como sendo uma avaliação econômica completa, mas seu modelo e parâmetros provêram subsídios para a análise aqui realizada.

Por fim, destaca-se que, recentemente, o *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* publicou novas diretrizes para o manejo de pacientes adultos com câncer gastroesofágico em 2018. Neste documento, foi realizada busca por evidência disponível de avaliações econômicas para diversas tecnologias em diferentes indicações nos dois cânceres avaliados, com foco no contexto de saúde do Reino Unido. O objetivo desta revisão foi informar o Comitê de avaliação das recomendações sobre possíveis questões econômicas pertinentes relacionadas ao diagnóstico e ao manejo do câncer gastroesofágico, com o objetivo de garantir que

¹⁶ Originalmente AU\$ 2.322.127 dólares australianos, que foi duplamente convertido, primeiramente de Dólares Australianos para Dólar (EUA) a partir da taxa de AU\$ 1,433/US\$, e depois de dólar para Reais pela taxa R\$ 2,029/US\$, ambas para o ano de 2018, como divulgadas pela OCDE em 01 de julho de 2019 (OECD, 2019).

¹⁷ Originalmente AU\$ 2.481.478.

¹⁸ Originalmente AU\$ 159.351

as recomendações resultantes representassem o uso mais custo-efetivo dos recursos em saúde (NICE, 2018).

No caso específico do estadiamento do câncer de esôfago, nenhum estudo econômico relevante foi identificado. Desta forma, os autores do documento inglês optaram por avaliar o custo-efetividade, na perspectiva do *National Health Services* e *Personal Social Services* do uso da ultrassonografia endoscópica no estadiamento de todos os pacientes diagnosticados com câncer de esôfago, em comparação com uma oferta mais restrita da tecnologia. Embora o foco fosse na USE, os modelos parecem incluir a PET como um de seus constituintes.

O modelo foi baseado no algoritmo de estadiamento de um estudo não econômico (FINDLAY et al., 2015), assumindo que, no estadiamento, todos os pacientes eram primeiramente submetidos à TC. Após esta, na estratégia abrangente, todos os pacientes seriam submetidos à USE, enquanto na estratégia restritiva, apenas aqueles inicialmente classificados como Tx/T1 ou T4 seriam avaliados pela USE. A racionalidade dessas estratégias baseou-se no entendimento de que a tecnologia é utilizada rotineiramente para caracterizar o tamanho e o estágio do tumor primário, mas que não seria útil para o estadiamento mais detalhado da doença na mucosa ou em nódulo, e seu principal valor em termos de capacidade de alteração do manejo terapêutico residiria na distinção de doença T1 de T2 e T3 de T4 (NICE, 2018a). Deste modo, o grupo classificado como T2 ou T3 a partir do resultado da TC, potencialmente não necessitaria ser avaliado pela USE.

Sobre a PET-TC, o relatório menciona brevemente que pacientes com metástases identificadas pela PET-TC não seriam avaliados pela USE, já que a presença de metástases determinaria a modalidade terapêutica deste paciente, não sendo alterado pelo resultado do segundo método. Entretanto, não fica claro exatamente para que grupo de pacientes a PET seria utilizada e em que momento no(s) respectivo(s) grupo(s) (simultaneamente à USE ou anteriormente).

A partir de dados de acurácia para USE e TC de metanálise recente (LUO et al., 2016), da proporção de pacientes estimada por estadiamento (FINDLAY et al., 2015), de dados de acurácia para PET-TC (VAN VILET et al., 2008) e dos custos do sistema de saúde inglês, calculou-se o custo médio de cada tratamento considerado “desnecessário” ou subótimo pela incorreta classificação dos pacientes. Para a efetividade, estimou-se a perda de QALY decorrentes da classificação incorreta do

paciente (seja *downstage* ou *upstage*). Os resultados para o caso-base, incluindo o valor encontrado para o ICER, podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4 – Resultados de custo, efetividade e custo-efetividade da análise para caso base (em R\$)

Estratégia	Custo		QALY		ICER (custo por QALY)
	Total	Incremental	Total	Incremental	
USE para todos	1.904,36	—	-0,0005	—	—
USE para grupo restrito	1.368,13	- 536,24	-0,0029	-0,0024	224.300,15 ¹⁹

Legenda: QALY – anos de vida ajustado pela qualidade; ICER – razão de custo-efetividade incremental

Fonte: Adaptado de NICE, 2018a, p.182.

Para os autores, a estratégia restritiva de uso da USE mostrou-se custo-efetiva, com redução dos custos a partir de uma redução na efetividade mínima. Além disso, os resultados mostraram-se robustos nas análises de sensibilidade determinísticas, com resultado da análise de sensibilidade probabilística mostrando que a estratégia restrita teria 81% de probabilidade de ser custo-efetiva em um limiar de custo-efetividade de £ 20.000/QALY (equivalente a aproximadamente R\$ 56.774/QALY).

¹⁹ Originalmente, £ 657 (USE para todos) e £ 472 (USE para grupo restrito) para os custos totais e £ 185 (custo incremental entre as duas estratégias) e £ 77.383 (ICER entre as duas estratégias), com valores convertidos a partir da taxa £ 0,700/US\$ e R\$ 2,029/US\$, ambas para o ano de 2018, como divulgadas pela OCDE em 01 de julho de 2019 (OECD, 2019).

3 JUSTIFICATIVA

Como o estadiamento inicial afeta diretamente a escolha dos protocolos de tratamento e porque até 50% dos pacientes com câncer de esôfago apresentarão metástases ao diagnóstico, restringindo as opções terapêuticas, é imperativo que a avaliação inicial da doença seja capaz de estabelecer a presença ou não de doença avançada/à distância, discriminando corretamente aqueles que são candidatos à terapêutica com fins curativos daqueles em que se deveria evitar procedimentos desnecessários e deveriam ser diretamente encaminhados ao tratamento paliativo (SIGN, 2006; MARZOLA et al., 2012, ALLUM et al., 2011).

A oferta de uma estratégia diagnóstica-terapêutica menos eficiente pode retardar o acesso ao tratamento mais adequado de um paciente sem chances curativas, como também promover desperdício na alocação de recursos, tanto de cunho financeiro, como aqueles que se associam às filas de espera, distribuição de leitos para internação nos hospitais e à quantidade de idas ao serviço de saúde, entre outros.

Apesar da grande quantidade de revisões narrativas e de relatórios de avaliação de tecnologias de agências sobre o uso da tecnologia PET no estadiamento do câncer de esôfago, o número de revisões sistemáticas sobre o tema é ainda pequeno. Os trabalhos existentes, centrados na avaliação do *status* N quanto M ou no estadiamento como um todo, foram realizados há muitos anos (BCBSA, 2002; VAN WESTREENEN et al., 2004; AETS, 2006; VAN VILET et al., 2008). As revisões sistemáticas mais recentes (SHI et al., 2013; JIANG et al., 2018; HU et al, 2018) abordam apenas a avaliação do *status* N de doença. Além disso, poucos estudos foram realizados comparativamente à TC ou avaliaram o uso da PET-TC, potencialmente mais acurada.

Dessa forma, não existe ainda um consenso acerca do valor da ¹⁸F-FDG PET e PET-TC neste contexto. Existe incerteza considerável sobre seu papel exato no manejo diagnóstico dos pacientes, sobre sua utilidade em comparação a outras tecnologias de imagem, e se o seu valor recai apenas na detecção de metástases à distância. Além disso, sua contribuição não é clara em relação à avaliação dos linfonodos regionais, sobretudo em linfonodos mais próximos à região do tumor primário (GALLAMINI, ZWARTHOED, BORRA, 2014; LIN et al., 2015).

Essas incertezas sinalizaram para a importância de realização de uma nova revisão sistemática da literatura que buscasse evidências científicas mais recentes sobre a acurácia diagnóstica da PET e PET-TC no estadiamento clínico inicial do câncer de esôfago (*status* N e M), um dos objetivos do estudo executado.

Apesar destas lacunas, a literatura aponta para um potencial papel adicional e para ganhos no manuseio dos pacientes com a adição da PET ao estadiamento do câncer de esôfago, podendo evitar a realização de procedimentos desnecessários, sobretudo cirurgias que elevam a morbimortalidade do paciente e os custos para os sistemas de saúde.

Por outro lado, o PET *scan* tem altos custos, necessidades específicas de mão-de-obra qualificada e questões logísticas importantes relacionadas à sua oferta. Sua introdução no manejo do câncer de esôfago pode ter também impacto significativo nos gastos em saúde do sistema, decorrente de seus elevados custos de aquisição, manutenção e funcionamento, impactando nos custos por procedimento. Sua presença no rol de cobertura de procedimentos de saúde suplementar no país tem gerado demandas judiciais e pressão para incorporação pela CONITEC.

Estes elementos justificam avaliar os benefícios e custos decorrentes do emprego da estratégia que adiciona o PET-TC ao arsenal diagnóstico para a condição em tela, através de um estudo de custo-efetividade de base nacional, a partir da perspectiva do SUS como financiador da assistência no país.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O principal objetivo desta tese consistiu em avaliar o desempenho diagnóstico e a eficiência comparativa da tomografia de emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-TC) no estadiamento de pacientes com câncer de esôfago recém-diagnosticados, na perspectiva do Sistema Único de Saúde como financiador da assistência em saúde.

4.2 Objetivos Específicos

Como objetivos específicos, esta tese buscou:

- 1- Avaliar a acurácia do uso da PET / PET-TC no estadiamento inicial do câncer de esôfago, através da síntese da literatura disponível sobre o tema, de modo a se estabelecer de forma mais conclusiva sua performance diagnóstica e obter parâmetros que alimentassem o modelo de análise de decisão construído;
- 2- Examinar a eficiência comparativa decorrente da adição da PET-TC ao manejo diagnóstico-terapêutico dos pacientes recém diagnosticados com câncer de esôfago, através da realização de análise de custo-efetividade comparando estratégia diagnóstica atual, baseada na tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia endoscópica (USE), e estratégias com uso adicional da PET-TC;
- 3- Verificar o impacto das principais fontes de incerteza relacionadas aos parâmetros empregados no modelo sobre nos resultados da análise de custo-efetividade.

5 CAMINHOS METODOLÓGICOS

De forma consistente com os objetivos definidos, esta tese incluiu dois caminhos metodológicos principais, um centrado na revisão sistemática da acurácia da PET e PET-TC, e outro, no estudo de custo-efetividade propriamente dito, os quais se encontram detalhados na sequência.

5.1 Revisão Sistemática e Metanálise da Literatura

A revisão foi realizada a partir de busca abrangente de artigos publicados nas principais bases de dados disponíveis, como disposto mais abaixo. A etapa de seleção de títulos e resumos foi realizada por duas pesquisadoras independentes (A.B. e I.G.), com utilização de uma terceira revisora (R.C.) em casos de impasses. Já as etapas de revisão de texto completo, avaliação da qualidade metodológica e extração de dados foram realizadas, também de maneira independente, por duas revisoras (A.B. e R.C.), com resolução das discordâncias por consenso. O protocolo de revisão foi submetido e registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com número de registro CRD42017055542.

A revisão foi orientada a partir da pergunta norteadora “*A tomografia de emissão de pósitrons (PET scan) que utiliza o 18-fluorodeoxiglicose (¹⁸F-FDG) como radiotraçador é acurada no estadiamento inicial do câncer de esôfago?*”. Esta foi delineada a partir da estruturação do acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador(es), desfecho(s) e tipo de estudo), apresentado no Quadro 5.

Adicionalmente, procurou-se verificar se a acurácia do teste de imagem era diferenciada para os dois tipos de tecnologia PET existentes (PET simples e PET-TC) e segundo os subtipos histológicos principais do câncer de esôfago.

Quadro 5 – Acrônimo PICOS utilizado para estruturação da pergunta norteadora e das estratégias de busca

População	Pacientes adultos (maiores de 18 anos), de ambos os sexos, recém-diagnosticados com câncer de esôfago
Intervenção	Tomografia de emissão de pósitrons (PET) sozinha ou combinada à tomografia computadorizada (PET-TC), utilizando o 18F-fluorodesoxyglicose (¹⁸ F-FDG) como radiotraçador no estadiamento clínico inicial do câncer de esôfago
Comparador (padrão-ouro)	Análise histopatológica, citologia, cirurgia, associado(s) ou não ao <i>follow-up</i> clínico ou radiológico
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo (VPP e VPN), razões de verossimilhança positiva e negativa, razão de chances diagnóstica (odds ratio); desfechos secundários: curva ROC.
Desenhos de estudo	Estudos transversais de avaliação da acurácia, estudos de caso-controle e coortes diagnósticas prospectivas e retrospectivas

Fonte: A autora, 2017.

5.1.1 Busca na literatura

As buscas por artigos científicos foram realizadas nas bases de referências bibliográficas MEDLINE (via Ovid), EMBASE, Lilacs (via BVS), The Cochrane Library, e na base de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov.

Não foram feitas restrições quanto ao idioma de publicação dos artigos. As buscas iniciais foram realizadas em junho de 2017, com atualização realizada em janeiro de 2018.

Foram utilizadas estratégias de busca construídas a partir de descritores MESH e DECS e termos livres para a condição em análise (câncer de esôfago e suas variantes), indicação de uso (estadiamento), tecnologia (PET e PET-TC), o radiofármaco utilizado no exame (¹⁸F-FDG) e seus sinônimos, combinados ao emprego de filtros para estudos de teste diagnóstico. Os termos de busca e as estratégias utilizadas para cada base são apresentadas nos Apêndices A e B, e foram adaptadas das estratégias utilizadas por grupo de pesquisa em Caetano e colaboradores (2009) e por Mijnhout (2000).

Adicionalmente, foram verificadas listas de referências de artigos potencialmente elegíveis ou de revisões e metanálises relevantes na pesquisa por estudos que não tivessem sido capturados nas buscas, e examinados dois sites de

busca de literatura cinzenta, o Grey Literature Report e OpenGrey (NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE, 2018; INIST-CNRS, 2018).

Todas as referências obtidas foram importadas para um gerenciador de referências (EndNote® versão X4), com seus respectivos dados bibliográficos e resumos, com posterior exclusão das referências duplicadas.

5.1.2 Seleção dos artigos

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas. Na primeira, a avaliação dos estudos foi feita com base em seus títulos e resumos, e posteriormente, os textos completos dos estudos foram obtidos e avaliados a partir dos critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, dispostos no Quadro 6.

Quadro 6 – Critérios de inclusão e exclusão utilizados na revisão sistemática

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> • tipos de estudo: estudos transversais de avaliação da acurácia, estudos de caso-controle, coortes diagnósticas prospectivas e retrospectivas, contendo alguma medida que permita calcular os desfechos para uma ou mais das unidades de análise (paciente, exame, metástase); • população do estudo: pacientes adultos, de ambos os sexos (maiores de 18 anos), recém-diagnosticados com câncer de esôfago como sítio primário; • teste índice: sistemas PET ou PET-TC dedicados que utilizem ¹⁸F-FDG; • estudos que utilizaram padrão-ouro válido, como análise histopatológica, citologia, cirurgia, com o uso combinado ou não de <i>follow-up</i>; • estudos comparando PET ou PET-TC com outros tipos de exames diagnósticos de imagem como TC, ressonância magnética, USE, associada ou não à PAAF, desde que utilizassem o mesmo teste de referência para todas as tecnologias. 	<ul style="list-style-type: none"> • textos em idioma diferente de português, inglês e espanhol; • estudos com amostra menor que 10 pacientes; • estudos avaliando pacientes com outras neoplasias gastrointestinais, exceto se trouxerem dados em separado para câncer de esôfago, ou que avaliassem cânceres de outros órgãos com metástases para esôfago; • relatos de caso, revisões, diretrizes, resumos de congressos, cartas, comentários, ou artigos que não possuam texto completo publicado; • estudos que utilizaram apenas outros radiotraçadores que não o ¹⁸F-FDG; • estudos em animais, <i>in vitro</i> ou de base genética; • estudos duplicados sobre as mesmas amostras de pacientes; • estudos com informações insuficientes para reconstruir as tabelas de contingência 2x2 para as unidades de análise (paciente, exame, metástase).

Legenda: ¹⁸F-FDG: ¹⁸F-fluoro-2-deoxiglicose; PAAF: biópsia por aspiração por agulha fina; PET: tomografia de emissão de pósitrons; PET-TC: tomografia de emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada; TC: tomografia computadorizada; USE: ultrassonografia endoscópica.

Fonte: A autora, 2017.

5.1.3 Extração dos dados e avaliação da qualidade metodológica dos artigos

Após a finalização da seleção, foi realizada a extração de dados relevantes, em conjunto com a avaliação de qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão. Esta etapa foi realizada de forma independente e guiada por formulário de coleta especificamente elaborado para este fim no *software* de domínio público Epidata (versão 3.1). O conteúdo do formulário de extração encontra-se integralmente no Apêndice C, e possui informações relativas às características dos estudos, características clínicas dos participantes, características do procedimento, medidas de acurácia. A avaliação crítica da qualidade dos estudos foi realizada concomitantemente à extração dos dados, com base nos critérios propostos pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* versão 2 (QUADAS-2), cujos itens também podem ser observados no Apêndice D.

Um piloto do formulário foi realizado previamente ao início do processo de extração, a partir de uma pequena amostra dos artigos selecionados no processo de revisão (n=5), para verificação de possíveis inconsistências na extração dos dados e com o objetivo de minimizar possíveis erros no preenchimento do formulário.

Dados faltantes dos estudos foram solicitados aos autores mediante correspondência eletrônica. Aqueles artigos que não permitiam a extração dos dados de modo a permitir a reconstrução das tabelas de contingência 2x2 de maneira completa e os contatos não foram retornados pelos autores foram excluídos. A lista completa de estudos excluídos na etapa de avaliação de textos completos e seus respectivos motivos de exclusão encontra-se disposta no Apêndice E.

5.1.4 Análise dos dados

As características principais dos estudos são apresentadas de forma sumarizada, através de tabelas e texto descritivos. A avaliação da qualidade metodológica é apresentada a partir de tabela e gráfico de barras, seguindo o padrão proposto pelos desenvolvedores do instrumento QUADAS-2.

A análise quantitativa dos resultados de acurácia da ^{18}F FDG-PET foi realizada a partir do software estatístico Stata® versão 12 (StataCorp, College Station, Texas), a partir dos dados obtidos a partir da reconstrução das tabelas de contingência 2x2 dos estudos incluídos, de acordo com o tipo de estadiamento: avaliação de doença regional (*status* N) ou de metástases à distância (*status* M).

As medidas de acurácia foram estimadas de acordo com o tipo de tecnologia PET empregada nos estudos: PET simples, PET-TC e ambas (ou seja, para todos os estudos, independentemente do tipo de equipamento PET utilizado). As análises foram estratificadas para as unidades de análise paciente e lesão/linfonodo/metástase, na medida da disponibilidade de dados. Não foram obtidos dados para a unidade de análise exame/scan em nenhum dos estudos.

Os procedimentos estatísticos foram realizados a partir do uso do pacote MIDAS²⁰ (DWAMENA, 2007), que compreende rotinas estatísticas para metanálise de estudos de testes diagnósticos. Utilizando-se do modelo de efeitos aleatórios, a partir dos valores de verdadeiro positivos, verdadeiro negativos, falso positivos e falso negativos de cada estudo foram construídas estimativas sumárias de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, acurácia, e razão de chances diagnóstica. Gráficos do tipo *Forest Plot* foram gerados para apresentação das medidas de sensibilidade e especificidade dos estudos, em conjunto com as respectivas medidas sumárias para cada análise.

As medidas de sensibilidade e especificidade obtidas também foram projetadas em uma curva Summary Receiver Operating Characteristic (SROC), a partir da qual foi calculada a área abaixo da curva (AUC), que representa uma medida global de performance do teste. Adotou-se, como usualmente realizado em avaliações de acurácia, os seguintes critérios para os valores da AUC:

- $50\% \leq \text{AUC} < 70\%$: acurácia baixa;
- $70\% \leq \text{AUC} < 90\%$: acurácia moderada;
- $\text{AUC} \geq 90\%$: acurácia alta (SWETS, 1988, *apud* DWAMENA, 2007).

²⁰ MIDAS (*Stata module for meta-analytical integration of diagnostic test accuracy studies*) corresponde a um pacote desenvolvido para o software Stata® que contém rotina de comandos para implementação de métodos estatísticos para meta-análise de dados binários relacionados a testes de acurácia. O pacote baseia-se em *framework* de modelo de regressão logística de modelos bivariados mistos (DWAMENA, 2007).

Gráficos de Fagan, que avaliam a probabilidade de doença pré-teste e as probabilidades pós-teste positiva e negativa, também foram gerados para cada análise.

A avaliação da heterogeneidade dos resultados foi realizada a partir das características dos estudos incluídos, e do cálculo das estatísticas chi-quadrado (Q de Cochrane) e I^2 . A estatística chi-quadrado avalia a heterogeneidade dos estudos e é assumida a presença de heterogeneidade quando o valor de p para o teste é inferior a 0,1 ($p < 0,1$). Já a estatística relacionada à inconsistência (I^2) está relacionada à estatística Q ($I^2 = 100\% \times (Q - df)/Q$, onde Q é a estatística de heterogeneidade e df os graus de liberdade), e avalia o percentual de variação dos resultados dos estudos atribuído à heterogeneidade entre eles além da chance. Os valores de I^2 variam de 0 a 100%, sendo assumido que valores acima de 50% são indicativos de presença de heterogeneidade substancial (HIGGINS, 2003, *apud* DWAMENA, 2007).

No caso das análises cuja presença de heterogeneidade foi avaliada como significativa, metaregressão dos dados incluídos na análise foi realizada para avaliar possíveis fontes de heterogeneidade dos resultados. As variáveis tipo de estudo, critério para exame positivo, conhecimento do resultado dos demais exames pelos avaliadores e padrão-ouro utilizado foram utilizadas como covariáveis. Tabelas com as estatísticas para análise em separado das sensibilidade e especificidade e gráfico com as análises de subgrupo para as covariáveis foram geradas.

A presença de possível viés de publicação foi avaliada a partir de gráficos *funnel plot* de Deeks (DEEKS, 2005, *apud* DWAMENA, 2007), e do valor do p-valor para o coeficiente de declive da reta de regressão do teste de assimetria do *Funnel Plot* de Deeks. Dada a subjetividade na avaliação do gráfico, sobretudo para análises com poucos estudos, assumiu-se que valores de $p < 0,1$ para o coeficiente da reta indicava assimetria estatisticamente significativa, sendo um indicativo de possível presença de viés de publicação.

Foram, de maneira suplementar, gerados gráficos que avaliavam o ajuste dos resíduos (*goodness-of-fit*), teste de normalidade bivaria, análise da influência individual dos estudos e a presença de possíveis *outliers*. A partir destes resultados, e em conjunto com a avaliação visual dos resultados dos *forest plots*, quando foi identificada a presença de estudos percebidos como possíveis *outliers*, foram realizadas análises de sensibilidade, de modo a testar a mudança gerada nos resultados com a exclusão destes das respectivas análises.

Adicionalmente, realizaram-se análises de subgrupo por tipo histológico (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) do tumor, quando existiam informações em separado e número de estudos suficiente que viabilizasse as análises.

Nas análises em que não foi possível a obtenção de estimativas sumárias para as medidas de acurácia pretendidas, por insuficiência ou inconsistência dos dados, descrição narrativa dos resultados individuais de cada estudo foi realizada, e as medidas apresentadas em formato de tabelas.

5.2 Análise de custo-efetividade da PET-TC para o estadiamento do câncer de esôfago

5.2.1 Tipo de Estudo

Foi empreendida uma análise de custo-efetividade, que comparou a estratégia diagnóstica convencional atualmente disponível no SUS para o manuseio do estadiamento dos pacientes com cancer de esôfago, baseado em TC e USE, com duas estratégias que incluem a PET-TC ao algoritmo diagnóstico destes pacientes, mais bem detalhadas na seção 5.2.4 (Estratégias sob comparação).

5.2.2 População de Referência

A população de referência do estudo correspondeu a uma coorte hipotética de 10.000 indivíduos adultos, com idade inicial de 60 anos, composta por 75% de homens²¹, com diagnóstico de câncer de esôfago recém-realizado e confirmado por

²¹ A estimativa da idade inicial da população do estudo e a proporção de homens na população foram estipuladas a partir de dados históricos de pacientes tratados para câncer de esôfago em hospitais brasileiros (BRASIL, 2012a; FUNDAÇÃO AMARAL CARVALHO, 2015; LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER, 2011; 2017). Para o caso da proporção de homens, as estimativas

histopatologia, sem tratamento prévio e que eram potenciais candidatos a tratamento curativo, ou seja, sem sinais clínicos de doença metastática à distância.

A seleção da população de estudo tomou por base as características clínico-epidemiológicas da doença, obtidas a partir de informações hospitalares da população atendida em diferentes períodos e localidades (CARNESECA et al., 2013; BRASIL, 2012a; 2017b; FUNDAONCO, 2017; LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER, 2011; 2017), uma vez que inexistem informações abrangentes e sistematizadas sobre o perfil da população acometida por esta neoplasia em uma base nacional. Apesar de ter dois subtipos histológicos distintos (carcinomas de células escamosas e adenocarcinoma) e da existência de mudanças recentes em relação à distribuição da incidência desses subtipos, os carcinomas de células escamosas ainda são preponderantemente o tipo histológico mais comum no país, correspondendo a mais de 85% em diferentes localidades do país e períodos temporais²² (BRASIL, 2012a; CHIOCHETTA, 2009; LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER, 2011; 2017). Assim, a população de referência do modelo corresponde a uma coorte hipotética de indivíduos com tipo histológico de carcinoma de células escamosas, com tumor em terço médio ou distal.

5.2.3 Perspectiva

O estudo utilizou a perspectiva do sistema público de saúde, o SUS, no papel de financiador da assistência em saúde, conforme recomendado nas diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a).

apontavam para proporções um pouco acima de 75%, sendo adotada, de maneira conservadora, a estimativa de 75% dos pacientes serem homens.

²² Percentuais de pacientes com carcinoma de células escamosas em relação ao total da população de pacientes com tumor de esôfago variaram ao longo do tempo e do Hospital onde se obteve este dado, indo de 88,0% de 1983 a 2008 no INCA a 94,7% de 2005 a 2009 no Hospital Erasto Gaertner (BRASIL, 2012a; LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER, 2011; 2017).

5.2.4 Estratégias sob comparação

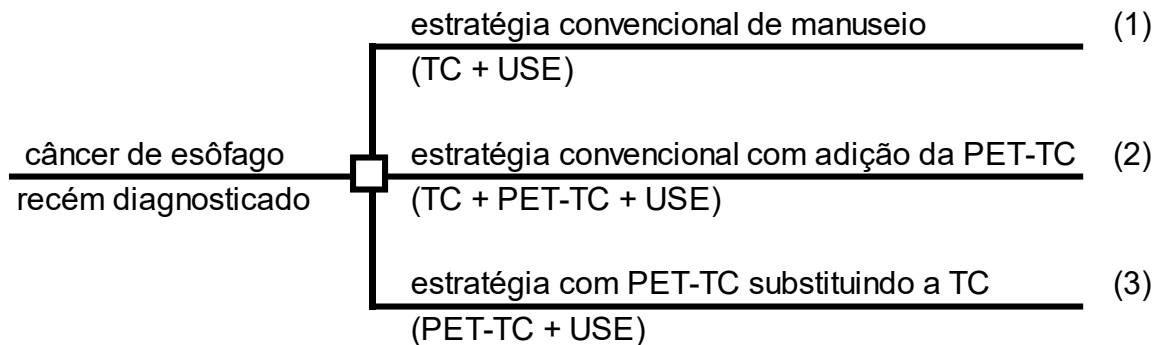
Três estratégias distintas foram comparadas no modelo. A primeira, denominada “estadiamento convencional” na estrutura do modelo, corresponde às estratégias usuais de estadiamento do câncer de esôfago atualmente disponíveis na oferta assistencial do SUS, baseada no uso da TC e USE. Segundo especialistas consultados, apesar de ainda não ser rotineiramente utilizada nos principais centros do país, a ultrassonografia endoscópica é sistematicamente preconizada pelas principais diretrizes internacionais, e encontra-se listada nas diretrizes brasileiras como uma das tecnologias de imagem passíveis de utilização para o estadiamento dos pacientes com câncer de esôfago (NCCN, 2018; BRASIL, 2014e; VARGHESE et al., 2013; STAHL et al., 2013). Deste modo, foi feita a opção por incluí-la na combinação de testes escolhida para avaliação da doença locoregional (*status* T e N).

A segunda estratégia, também consoante com o presente em diversos protocolos clínicos internacionais (NCCN, 2018; VARGHESE et al., 2013; AUSTRALIA, 2011; ALBERTA, 2016; STAHL et al., 2013) incluiu a PET-TC ao manuseio dos pacientes que não possuíam metástases à distância detectadas pela TC, sendo denominada “PET-TC para TC-”.

A terceira estratégia avaliada incluiu a PET-TC ao manejo diagnóstico dos pacientes de maneira substitutiva à TC, sendo ofertada, portanto, a todos os pacientes com câncer recém-diagnosticados. Sua escolha justifica-se porque a tecnologia híbrida PET-TC congrega vantagens diagnósticas das duas tecnologias isoladas e seu uso, já desde o início do processo diagnóstico do paciente, poderia resultar em economia eventual de recursos.

A Figura 3 traz a representação esquemática simplificada das estratégias sob comparação no estudo.

Figura 3 – Estratégias sob comparação no estudo de custo-efetividade do PET-TC no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago



Fonte: A autora, 2017.

5.2.5 Estrutura do Modelo

Foi desenvolvido um modelo analítico de análise de decisão cuja estrutura tomou por base o *status* real de doença antes da aplicação das estimativas de acurácia dos testes diagnósticos, a partir da prevalência de doença por estadios (classificação TNM) obtida, dos dados estatísticos nacionais, quando disponíveis, ou da literatura.

O modelo analítico no formato de árvore de decisão foi construído utilizando o software *Microsoft Excel®*, versão 2016, e seguiu as condutas clínicas descritas a seguir, construídas a partir da revisão das diretrizes clínicas de manuseio do paciente com câncer de esôfago. Foi simulada uma coorte hipotética de 10.000 pacientes adultos, correspondente à população de referência já descrita.

5.2.6 Condutas Clínicas

Para a definição das condutas clínicas utilizadas no manuseio dos pacientes com câncer de esôfago, assim como o papel desempenhado pela tecnologia PET no algoritmo diagnóstico para esta indicação, foram examinados diretrizes e protocolos clínicos de manuseio da neoplasia, com vistas a identificar os procedimentos diagnósticos e terapêuticos envolvidos no cuidado a esses pacientes.

Como já mencionado anteriormente, existem Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Esôfago publicadas pelo MS (BRASIL, 2014e). Seu texto não trata do uso da PET no estadiamento inicial, mencionada apenas como uma tecnologia que vem sendo usada para a avaliação de resposta terapêutica, sem muitas evidências de superioridade em relação a outros métodos, mas a DDT se refere ao uso das outras tecnologias que compõem o modelo.

Como a tecnologia se encontra no rol da cobertura obrigatória da saúde suplementar para a indicação em análise, tentou-se obter diretriz sobre o manejo da neoplasia dentro do conjunto de diretrizes clínicas na saúde suplementar, oriundas de Projeto da Associação Médica Brasileira (AMB) em parceria com as sociedades de especialidades²³, sem sucesso.

Por fim, com vistas a obter outras fontes de diretrizes e protocolos clínicos atualizados produzidos sobre o manejo de pacientes com câncer de esôfago em diversas agências e sociedades médicas, foi realizada busca específica por este tipo de publicação. Este processo se concentrou em páginas eletrônicas de instituições de cuidado oncológico reconhecidas nacional e internacionalmente, sociedades médicas brasileiras de especialidades relacionadas (oncologia clínica, gastroenterologia, e de cirurgia gastrointestinal e oncológica) e nas bases da Organização Mundial da Saúde (OMS), NICE, *National Guidelines Clearinghouse* e *National Library of Guidelines*. Uma lista completa das Agências, páginas das sociedades médicas e outros sítios consultados encontra-se no Apêndice F.

As condutas clínicas que subsidiaram o modelo construído foram baseadas nas Diretrizes Clínicas internacionais consultadas, sobretudo na *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2018 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers*, na *The Society of Thoracic Surgeons Guidelines on the Diagnosis and Staging of Patients with Esophageal Cancer*, de 2013, e nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago do Ministério da Saúde (NCCN, 2018; VARGHESE et al., 2013; BRASIL, 2014e). Adicionalmente, especialista clínico da área de cirurgia oncológica foi consultado durante o processo de construção das condutas com o objetivo de avaliar se as condutas preconizadas internacionalmente se aplicavam à realidade nacional, e dirimir possíveis dúvidas em relação à sua estrutura e parâmetros utilizados.

²³ Disponível em: <http://diretrizes.amb.org.br/diretrizes-clinicas-na-saude-suplementar/>, acessado em 31/04/2017.

Os pacientes ingressavam no modelo após a confirmação de seu diagnóstico e tipo histológico de câncer de esôfago, assumindo-se que os procedimentos correspondentes a esta etapa, como endoscopia digestiva alta com biópsia e demais consultas e exames para comprovação anatomopatológica de malignidade a partir da citologia e definição do subtipo histológico, já foram realizados e não difeririam entre as estratégias, não sendo agregados seus custos (ALLUM et al., 2011; BRASIL, 2014e; NCCN, 2018). Todos os pacientes, ao entrar no modelo, passaram por consulta médica e nutricional e realizaram exames bioquímicos com o objetivo de avaliar suas condições clínicas²⁴; além disso, 65% dos casos foram encaminhados à colocação de sonda nasoenteral para alimentação enteral, percentual obtido por consulta aos especialistas.

Na estratégia 1 (convencional), que propunha refletir o manejo diagnóstico e terapêutico atualmente disponível no SUS, o estadiamento se iniciou a partir da realização de TC de tórax e abdômen, com o objetivo de avaliar a presença de metástases à distância (*status M*). Os pacientes que não apresentavam evidência de metástases à distância a partir dos resultados da TC (e, portanto, classificados como M0) eram encaminhados à realização de ultrassom endoscópico para avaliação locoregional da doença (*status T e N*). Esse uso fundamentava-se no fato de que a USE é capaz de fornecer informações detalhadas sobre a parede esofágica e evidências sobre a profundidade da invasão tumoral, assim como sobre a presença de linfonodos anormais ou alargados, sendo importante ferramenta no estadiamento dos pacientes (NCCN, 2018; LUO et al., 2016).²⁵

Os pacientes eram selecionados primeiramente em relação ao indicativo de presença ou ausência de doença linfonodal regional (N0 ou N+) pela USE. A partir do mesmo exame, os pacientes eram então avaliados para sua condição em relação à extensão do tumor (*status T*), sendo então agrupados em categorias de acordo com a avaliação conjunta do *status T e N*: pacientes com doença T1N0 e pacientes

²⁴ Os exames bioquímicos constituíram de hemograma completo, glicemia, sódio, potássio, uréia, creatinina, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, tempo de atividade da protrombina (TAP) e determinação de tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada.

²⁵ As Diretrizes nacionais e algumas internacionais incluem a realização de broncoscopia para avaliação da extensão dos tumores localizados acima da carina. Entretanto, dados epidemiológicos nacionais sugerem que a proporção de pacientes com câncer esofágico com tumor primário nesta localização é muito pequena, o que levou à decisão de desconsiderar este procedimento, de maneira a simplificar o modelo proposto e sem prejuízo à totalidade da análise, sendo todos os pacientes avaliados apenas pela endoscopia.

com doença T1N+ seriam correspondentes ao estadio I, pacientes com tumores T2 a T3N0 ou com tumores T2 a T3N+ corresponderiam aos estadios II e III, e pacientes com tumores T4N0 ou com tumores T4N+, corresponderiam ao estadio IVa²⁶. Esta classificação leva em consideração que estes pacientes não apresentaram indícios de doença metastática à distância, sendo todos, portanto, considerados M0.

Por outro lado, pacientes com indicativo de doença metastática (M1) a partir dos resultados da TC eram submetidos à avaliação confirmatória da lesão metastática a partir de biópsia, para comprovação da malignidade destas lesões. Não há recomendação específica nas diretrizes clínicas brasileiras ou internacionais quanto à técnica utilizada na biópsia com o objetivo de verificar lesões metastáticas à distância, ou a quantidade de lesões normalmente avaliada. Após consulta à base de Sistema de Dados Hospitalares do SUS e tabela de procedimentos do SUS (SIGTAP) pelos diversos procedimentos associados à biópsia para o câncer de esôfago, optou-se por se considerar no modelo a utilização de procedimento de biópsias múltiplas intra-abdominais em oncologia, para a proporção de pacientes metastáticos (estadio IV) e com tumores distais (TUSTUMI et al., 2016; RICE et al., 2016), e de biópsia percutânea orientada por exame de imagem, para todos os pacientes encaminhados pelo modelo à confirmação do *status* M1. Foi considerado o pressuposto de que cada um destes procedimentos teria agregado a avaliação de três lesões metastáticas, com o número variado nas análises de sensibilidade. Pela impossibilidade de se prever o local de ocorrência da lesão metastática, podendo ser bastante diverso, e inexistência de dados relacionados à mortalidade associada à biópsia de confirmação, mortalidade associada a este não foi considerada.

Caso a suspeita de presença de metástases à distância fosse descartada pela biópsia, os pacientes eram encaminhados à realização de USE para serem avaliados quanto à extensão da doença locoregional (*status* N) e extensão e nível de infiltração do tumor (*status* T), da mesma forma que os pacientes anteriormente descritos como classificados como M0. Por outro lado, no caso de confirmação da suspeita de presença de metástases à distância (M1), o paciente era classificado como sendo estadio IVb e diretamente encaminhado ao tratamento paliativo, descrito mais à frente.

²⁶ As correspondências entre as classificações TNM e estadios são aproximadas, de maneira a simplificar a escolha do tratamento adotado para cada grupo no modelo.

Na estratégia 2, que propõe a adição da ^{18}F -FDG PET-TC ao algoritmo diagnóstico apenas para a parcela dos pacientes com resultado negativo à TC, o estadiamento também se iniciava a partir da realização de TC de tórax e abdômen. Pacientes sem indicativo da presença de metástase(s) à distância (doença M0) a partir das imagens da TC, eram conduzidos à realização do exame PET-TC. Diversos protocolos clínicos recomendam o uso da PET-TC no estadiamento com vistas a excluir a presença de doença metastática e, assim, prevenir intervenções desnecessárias nestes pacientes (NCCN, 2018; ALLUM et al., 2011). A inclusão da tecnologia para este grupo de pacientes também fundamenta-se na baixa sensibilidade da TC, que poderia deixar de captar número expressivo de pacientes com doença metastática à distância, e evitar que parte dos pacientes sem chances de se beneficiar de estratégias de tratamento com objetivo curativo sejam enviados para tais procedimentos, tendo sido utilizado anteriormente em modelos que avaliaram a tecnologia em outras indicações (CAETANO et al., 2013).

Quando descartada a possibilidade de doença metastática distante pelos resultados da PET-TC (doença M0), os pacientes eram encaminhados à realização de USE para avaliação dos *status* N e T de doença, sendo classificados como relatado na estratégia anterior. Já os pacientes com evidência de doença metastática (M1), seja a partir dos resultados da TC ou da PET-TC, eram diretamente submetidos à avaliação confirmatória da lesão metastática a partir de biópsia, para comprovação da malignidade das lesões. Em caso de confirmação da presença de metástases à distância (M1), o paciente era classificado como estadio IVb e diretamente encaminhado ao tratamento paliativo; caso esta hipótese fosse descartada, o paciente era direcionado à realização de USE para avaliação da extensão e infiltração do tumor, sendo classificados em T1N0, T1N+, T2-T3N0, T2-T3N+, T4N0 e T4N+, correspondendo aos estadios I a IVa seguindo a mesma lógica já descrita anteriormente.

Na estratégia 3, que propõe o acréscimo da PET-TC ao algoritmo diagnóstico para todos os pacientes em substituição à TC, o estadiamento se iniciava a partir da realização da PET-TC para todos os pacientes, com o objetivo de avaliar a presença de metástases à distância (estadio M1). Em caso de resultado negativo (doença M0), os pacientes eram encaminhados à realização da USE para avaliação dos *status* N e T, procedendo de maneira equivalente à descrita nas estratégias anteriores, enquanto aqueles com indicativo de doença metastática à distância eram

submetidos à biópsia confirmatória das lesões suspeitas. Os resultados a partir da confirmação da presença de metástases pela biópsia seguiram as possibilidades diagnósticas previamente relatadas, com pacientes com confirmação de malignidade nas amostras sendo encaminhados ao tratamento paliativo, e aqueles sem confirmação da doença metastática à distância direcionados à realização de USE para avaliação locoregional do tumor.

Em todas as três estratégias, os pacientes estadiados como possuindo doença T1N0 eram candidatos à cirurgia como modalidade terapêutica inicial. Foi estabelecido como pressuposto que todos os pacientes candidatos à cirurgia, independente do seu estadio, se encontravam fisicamente aptos a tolerar a realização de procedimento cirúrgico mais extenso e que nenhum paciente recusaria a cirurgia, caso a indicação clínica o encaminhasse para este procedimento.

A cirurgia tem sido o tratamento padrão para cânceres iniciais, relacionada à sua alta taxa de sobrevida em 5 anos, de 90% em pacientes cujo tumor não tenham penetrado na submucosa (WANI et al., 2014). O procedimento cirúrgico adotado no modelo foi a esofagectomia, sem distinção da técnica cirúrgica adotada. Apesar de protocolos e diretrizes terapêuticas preverem o uso da técnica de ressecção endoscópica, isolada ou associada à ablação por radiofrequência, para erradicação do epitélio metaplásico em tumores iniciais, estudos indicam que não há diferenças significativas em termos de sobrevida entre a utilização da ressecção endoscópica e a esofagectomia (WANI et al., 2014; PENNATHUR et al., 2009), e desta forma, sua inclusão não foi considerada neste modelo.

Não há recomendação específica nas diretrizes clínicas brasileiras quanto à técnica cirúrgica a ser empregada na esofagectomia, a qual se refere apenas que esta deve ser definida pela localização do tumor, condições do paciente, a experiência da equipe cirúrgica e a preferência do paciente. Os procedimentos presentes na tabela SIGTAP incluem os seguintes: “esofagectomia distal com toracotomia”, “esofagectomia distal sem toracotomia”, e “esofagectomia videolaparoscópica”. Após consulta à base de Sistema de Dados Hospitalares do SUS, foi definida a modalidade cirúrgica a ser usada como referência para utilização no modelo em termos de custos como sendo uma combinação das três modalidades, tomando por base os números e proporções dos três procedimentos executados obtidos a partir de consulta aos dados do SIH-SUS no período de 2010-

2018²⁷. A possibilidade de realização desta abordagem baseia-se também em resultado de revisões sistemáticas e em grandes bases de dados que apontam para resultados perioperatórios e de prognóstico comparáveis entre as modalidades cirúrgicas aberta e minimamente invasivas, com diferenças estatisticamente não significativas entre elas, ainda que existam algumas variações entre os estudos, sobretudo em termos de mortalidade peri-operatória, certos tipos de complicações cirúrgicas e número de linfonodos coletados (NAGPAL et al., 2010; WATANABE et al., 2013; SIHAG et al., 2016).

Nas diretrizes nacionais, também não existe qualquer recomendação em relação a um número mínimo de linfonodos que devem ser ressecados no momento da execução da cirurgia. Esse número se faz relevante porque há evidências de haver correlação entre o número de gânglios dissecados e a sobrevida dos pacientes (RIZK et al., 2010; HU et al., 2010; VISSER et al., 2019), ainda que persistam controvérsias a esse respeito, bem como sobre o número ideal a ser retirado (VAN DER SCHAAF et al., 2015). Ademais, o número de linfonodos ressecados impacta sobremaneira nos custos associados à terapia cirúrgica, dado que o custo da histopatologia é proporcional ao número de gânglios examinados. Foi considerado para este modelo que cada paciente operado teve agregado a realização de linfadenectomia e, em média, o exame de 15 linfonodos (NCCN, 2018).

O procedimento cirúrgico, em associação ou não a quimioradioterapias, envolveu a realização de exames pré-operatórios consistindo de repetição dos exames bioquímicos realizados durante a etapa de estadiamento, acrescidos de tipagem sanguínea ABO/Rh e coagulograma com plaquetometria, além da realização de eletrocardiograma de repouso e prova de função pulmonar, e sessões de fisioterapia (BRASIL, 2019a).

A taxa de mortalidade associada ao procedimento foi obtida da literatura, com taxas distintas para os pacientes submetidos à cirurgia isolada ou associada à quimioradioterapia neoadjuvante (KRANZFELDER et al., 2011; LOW et al., 2019; BLENCOWE et al., 2012). As complicações cirúrgicas foram incorporadas ao modelo a partir da agregação dos custos do seu tratamento ao custo do procedimento cirúrgico, sem impacto direto nos desfechos dos pacientes. Para tal, tomou-se por

²⁷ Os custos das primeiras modalidades no SUS é o mesmo, diferentemente da esofagectomia por via videolaparoscópica, cujo custo é maior.

base o fato de que a sobrevida experimentada pelos pacientes e capturada pelos dados do estudo utilizado para estimar o desfecho principal do estudo já deve refletir possíveis reduções na sobrevida dos pacientes submetidos à cirurgia decorrentes de complicações cirúrgicas que não tenham levado à morte peri-operatória (RICE et al., 2016). A taxa de incidência de complicações pós-cirúrgicas foi obtida da literatura para pacientes submetidos à cirurgia (LOW et al., 2019), onde mais de 2.500 cirurgias esofageanas foram avaliadas e que continha quase metade dos pacientes tendo sido submetidos à terapia neoadjuvante. Utilizou-se o mesmo valor tanto para a cirurgia isolada quanto para a associada à quimiorradioterapia neoadjuvantes baseado em estudo de *network meta-analysis* que não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre as modalidades em termos de complicações pós-cirúrgicas (HUANG et al., 2017).

O tratamento subsequente à cirurgia é dependente das margens tumorais obtidas na ressecção. Pacientes submetidos à cirurgia sem outro tratamento prévio com quimio ou radioterapia que obtiveram ressecção R0 do tumor, qual seja, aqueles cujo tumor foi ressecado com margens cirúrgicas livres da neoplasia, foram submetidos posteriormente a monitoramento (*follow-up*), abordado mais à frente. Indivíduos com ressecção do tipo R1 (cuja avaliação mostrou a presença de câncer microscópico residual) ou R2 (onde se identificou presença de doença residual macroscópica ou doença M1 à cirurgia) foram submetidos à quimioterapia conjugada à radioterapia pós-cirurgia (adjuvante), cujos esquemas quimioterápicos e radioterápicos serão mencionados na sequência (NCCN, 2018).

O tratamento dos pacientes avaliados como T1N+, T2-T3N0 e T2-T3N+, considerados como doença potencialmente ressecável, foi realizado inicialmente com quimiorradioterapia pré-operatórias (neoadjuvante). Essa conduta segue a recomendação das diretrizes nacionais e internacionais (BRASIL, 2014e; NCCN 2018), baseando-se em ensaios clínicos randomizados e metanálises, os quais apontaram que a quimiorradioterapia traria benefícios em todos os estágios clínicos do câncer de esôfago, mostrando ganho absoluto em sobrevida para o tratamento combinado, quando comparado à cirurgia exclusiva (GEBSKI et al., 2007; HU et al., 2010; RIZK et al., 2010; PASQUALI et al., 2017; HUANG et al., 2017).

Após a realização destas modalidades terapêuticas, os pacientes foram reavaliados em relação à resposta ao tratamento, a partir de endoscopia digestiva alta com biópsia e TC toraco-abdominal contrastada. Não se considerou a

possibilidade de repetir a PET-TC de corpo inteiro devido a esta indicação de uso do PET *scan* também não se encontrar aprovada no SUS. Aqueles pacientes considerados sem evidências de doença ou com doença local persistente foram encaminhados à esofagectomia, enquanto aqueles avaliados como com doença irressecável ou metastática foram direcionados ao tratamento paliativo. Os pacientes encaminhados ao procedimento cirúrgico foram, de acordo com o resultado das margens tumorais obtidas na ressecção do tumor, encaminhados ao monitoramento (R0) ou tratamento paliativo (R1 e R2).

Aos pacientes classificados como com T4N0 ou T4N+ (estadio IVa), ou seja, com tumor que invade órgãos como aorta, corpo vertebral e traqueia, independente da presença de acometimento em linfonodos (*status* N) e, portanto, considerados irressecáveis, foi ofertada quimiorradioterapia definitiva, em esquemas também abordados mais à frente. Ao fim do tratamento, foi realizada nova avaliação quanto à resposta à terapia, a partir de TC de tórax e abdômen e endoscopia digestiva alta associada à biópsia. Pacientes avaliados como sem evidência de doença eram então submetidos ao monitoramento do tumor (*follow-up*), enquanto os doentes considerados como doença local persistente ou metastática eram encaminhados para tratamento paliativo.

Os pacientes classificados como possuindo doença metastática (M1), independentemente da modalidade de imagem diagnóstica e após confirmação por biópsia, foram diretamente encaminhados ao tratamento paliativo, composto de quimioterapia paliativa e controle dos sintomas, conforme recomendado na diretriz nacional (BRASIL, 2014e). Foram considerados, para o controle de sintomas, o manejo da disfagia importante, através do procedimento de colocação de *stent* metálico autoexpansível para 30% dos pacientes (BRASIL, 2018c) e de dilatação endoscópica para os demais, realização de gastrostomia endoscópica percutânea para colocação de sonda para alimentação enteral, controle da dor, implantação de cateter de longa duração, realização de sessões de fisioterapia, e tratamento de paciente sob cuidados prolongados.

Em relação aos esquemas quimioterápicos a serem utilizados na neoplasia em tela, não há recomendação explícita nas diretrizes nacionais sobre o esquema ideal, seja ele utilizado isoladamente ou em concomitância à radioterapia. Os custos

para o SUS independem dos medicamentos que compõem o esquema escolhido²⁸ e, segundo o documento, “os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas” (BRASIL, 2014e, p.16)²⁹. O valor pago por tratamento, presente na tabela de procedimentos SIGTAP, segundo documento do Ministério da Saúde de 2013, “refer-se a um valor médio mensal, e não ao valor diário ou de um ciclo, seja ele aplicado em que intervalo for” (BRASIL, 2013b, p.33).

Apesar de historicamente o esquema mais utilizado para terapia neoadjuvante ser aquele baseado em 5-fluoracil e cisplatina, sendo inclusive mencionado como tal nas diretrizes nacionais, segundo especialista na área consultado o esquema atualmente considerado padrão para esta neoplasia seria o baseado no esquema CROSS, que utiliza paclitaxel (50mg/m² por via intravenosa – IV - no dia 1) e carboplatina (AUC 2 IV no dia 1), semanalmente por cinco semanas. De maneira semelhante, tratamento radioterápico administrado conjuntamente à terapia farmacológica não é mencionado explicitamente, tendo sido escolhido para administração concomitante à quimioterapia adjuvante a dose de 1,8 a 2,0 Gy/dia por 23 dias até dose total de 41.4 Gy (TERCIOTI Jr et al., 2009; NCCN, 2018).

Para a terapia quimiorradioterápica definitiva, utilizou-se esquema terapêutico farmacológico composto de 5-fluoruracil (750-1000mg/m² IV por via intravenosa em infusão contínua nos dias 1 a 4) e cisplatina (75-100mg/m²/dia, IV, no dia 1), em quatro ciclos de 28 dias, e radioterapia composta de dois ciclos com dose de 1,8 a 2,0Gy/dia por 28 dias até dose total de 50 Gy. Apesar da prática clínica estar migrando para o esquema CROSS no caso da terapia neoadjuvante, com uso semanal de paclitaxel e carboplatina combinado à dose mais baixa de radiação previamente à terapia cirúrgica, o tratamento padrão para quimiorradioterapia definitiva ainda segue sendo aquele baseado em 5-fluoracil combinado à cisplatina e

²⁸ Há apenas dois códigos para quimioterapia voltada para o câncer de esôfago nas tabelas de pagamento e reembolso do SUS: “03.04.04.011-8 – Quimioterapia de carcinoma epidermíode ou adenocarcinoma de esôfago em estadio de I até IVa” e “03.04.02.017-6 – Quimioterapia paliativa do carcinoma epidermíode/adenocarcinoma de esôfago avançado (doença metastática ou recidivada)”, sem no entanto serem mencionados a quantidade de ciclos utilizados (BRASIL, 2019a).

²⁹ Sobre esta questão, a diretriz também refere, que “os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento” (BRASIL, 2014e, p.16). O valor pago independe do medicamento.

dose mais alta de radiação, em torno de 50 Gy, originalmente sugerido pelo estudo INT 0123 (VELLAYAPPAN et al., 2017; NCCN, 2018).

Para terapia farmacológica pós-cirúrgica, reservada para pacientes submetidos inicialmente à esofagectomia com resultado de ressecção cirúrgica R1 e R2, foi considerado o esquema quimioterápico contendo 5-fluoracil (400mg/m² IV em D1 e 2400mg/m² *push* infusão contínua 46h em D1) e leucovorin (400mg/m² IV em D1) a cada 14 dias, por 2 ciclos antes e 4 após a radiação. Durante o ciclo em que as modalidades foram empregadas conjuntamente, radioterapia com dose de 1,8 a 2,0 Gy/dia até dose total de 45-50,4 Gy foi administrada concomitantemente a 5-fluoruracil (200-250mg/m² IV por via intravenosa em infusão contínua diária nos dias 1 a 5 ou 1 a 7 semanalmente por 5 semanas) (NCCN, 2018).

Por fim, para a terapia sistêmica paliativa, foi considerado o esquema quimioterápico único, sem utilização de radiação concomitante, com esquema de uso de 5-fluoruracil (750-1000mg/m² IV por via intravenosa em infusão contínua diária nos dias 1 a 4) e cisplatina (75-100mg/m²/dia, IV, no dia 1) em ciclos de 28 dias, como tratamento de primeira linha, e docetaxel (75-100mg/m² por via intravenosa em infusão contínua no dia 1) em ciclos de 21 dias, como terapia de segunda linha. Pela ausência de informações nas diretrizes e a partir das informações obtidas com especialistas na área sob a duração média do tratamento paliativo e a proporção de pacientes que utilizam a segunda linha de tratamento, assumiu-se que o tratamento em primeira linha seria oferecido por dois meses, e que metade dos pacientes utilizaria a segunda linha de tratamento por mais dois meses.

O monitoramento (*follow-up*) dos pacientes após o tratamento foi realizado para todos aqueles pacientes cujo tratamento não envolveu tratamento paliativo, ou seja, cujos tratamentos consistiram de cirurgia isolada com margem cirúrgica R0, cirurgia isolada com margem cirúrgica R1/R2 seguido de terapia adjuvante, cirurgia associada à terapia neoadjuvante com margem cirúrgica R0 ou quimiorradioterapia definitiva com resultado da reavaliação de ausência de sinal de doença. Para estes pacientes, o monitoramento pós-tratamento consistiu de consulta médica e nutricional a cada 4 meses nos dois primeiros anos, e anuais do terceiro ao quinto anos, seguindo as recomendações presentes nas Diretrizes da NCCN (NCCN, 2018) e opinião de especialista na área consultado. Utilizou-se ainda o pressuposto de que, a cada consulta, foram solicitados os mesmos exames de sangue pedidos no

estadiamento. Os pacientes também foram reavaliados a cada quatro meses por endoscopia digestiva alta e semestralmente por TC de tórax e abdômen nos dois primeiros anos de acompanhamento, e depois, anualmente até o quinto ano. Já os pacientes que foram submetidos a tratamento paliativo, por serem considerados fora de perspectiva curativa e expectativa de diminuta sobrevida, foram submetidos apenas a acompanhamento após o fim do tratamento, o qual correspondeu a consultas médicas e nutricionais semestrais nos dois primeiros anos, e anuais do terceiro ao quinto anos.

O modelo ainda previa a mortalidade dos pacientes por outras causas que não o câncer, estimada a partir da tábua de vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para uma população de 75% de homens com 60 anos ao início do modelo. Ainda, a partir da sobrevida esperada para cada grupo de pacientes por estadio e tratamento realizado, foram estimadas probabilidades anuais de morte pela doença, as quais foram aplicadas anualmente até o quinto ano do acompanhamento.

Após a conclusão dos tratamentos preconizados para os pacientes, estes permaneceriam sendo monitorados ou acompanhados até a ocorrência de recorrência da doença ou morte por outras causas ou pela doença, no caso dos monitorados, ou até a ocorrência de uma das duas possibilidades de morte, no caso dos acompanhados, ambos até o 5º ano do modelo. A maioria das recorrências ocorrem nos dois primeiros anos após o tratamento, e quase 90% antes até os três anos (MARIETTE et al., 2003; LOU et al., 2013; CHEN et al., 2017; SU et al., 2014; XU et al., 2013). Assim sendo, considerou-se a realização do monitoramento por até cinco anos suficiente para captar as recorrências desenvolvidas pelos pacientes. O paciente sob cuidados paliativos, por outro lado, foi considerado pela equipe médica como estando fora de possibilidades terapêuticas curativas, e deste modo, não pode ser considerado como tendo uma recorrência do tumor. Considerando que este paciente poderá apenas apresentar progressão da doença já presente e que em média, este paciente teria sobrevida inferior a um ano (PULTRUM et al., 2006; BESHARAT et al., 2008), não foi considerada no modelo a possibilidade da ocorrência de recorrência para este grupo, apenas morte decorrente da própria doença, ou por outras causas. Considerando que este paciente poderia, no entanto, requerer cuidados adicionais no sentido de controle de sintomas, para aqueles pacientes que estivessem vivos em anos subsequentes, agregou-se ao custo anual

do acompanhamento o valor utilizado para o controle de sintomas realizado durante o tratamento.

Considerou-se, neste modelo, que a duração do tratamento inicial seria inferior a 1 (um) ano, e o início do monitoramento ou acompanhamento dariam-se imediatamente após o seu término. Entretanto, na impossibilidade de se estimarem, com exatidão, quantos meses do primeiro ano do modelo seriam utilizados pelo tratamento inicial e quantos pelo monitoramento/acompanhamento, utilizou-se o pressuposto de que os custos do monitoramento e do acompanhamento corresponderiam à metade dos respectivos custos anuais para o 1º ano, e que recorrências da doença se dariam apenas a partir do início do 2º ano do modelo.

As probabilidades de ocorrência de recorrência por tipo de tratamento inicial foram obtidas na literatura (BEDENNE et al., 2007; MARIETTE et al., 2003; MIYATA et al., 2011; NAKAGAWA et al., 2004; SHAPIRO et al., 2015; WANG et al., 2018; XU et al., 2013). As possibilidades terapêuticas utilizadas para o tratamento da recorrência foram baseadas na diretriz da NCCN (NCCN, 2018). Pacientes que inicialmente haviam sido submetidos à cirurgia isolada, em caso de recorrência locoregional da doença, foram tratados com quimiorradioterapia definitivos, com regime quimiorradioterápicos semelhante ao utilizado no tratamento inicial, e todos os demais pacientes foram tratados paliativamente.

Utilizaram-se, ainda, os pressupostos de que todos os eventos ocorreriam na metade de cada ano, e morte e recorrência seriam eventos mutuamente exclusivos naquele ano, ou seja, em caso de recorrência ou morte em determinado ano, os pacientes incorreriam em metade dos custos do monitoramento ou do acompanhamento para aquele ano, e paciente que sofresse recorrência em determinado ano só poderia sofrer evento de morte no ano seguinte. Além disso, cada paciente poderia ter apenas uma recorrência, e caso esta ocorresse, o paciente não seria mais acompanhado ou monitorado. Foram associados custos à morte dos pacientes por outras causas e por morte pela doença, e o custo do tratamento da recorrência incluía os custos de sua detecção, que consistiam de uma endoscopia digestiva alta e TC de tórax e abdomen.

Os diagramas das três estratégias em formato de árvore de decisão encontram-se dispostos nos Apêndices G a I.

5.2.7 Medida de Efetividade

A medida de efetividade foi expressa em anos de vida ganhos, calculados pelo modelo a partir de dados da literatura internacional da mediana de sobrevida para os diferentes estadios da doença.

Estimativas das medianas de sobrevida para cada estadio clínico para pacientes submetidos à cirurgia foram obtidos a partir da digitalização das curvas apresentadas em curvas Kaplan-Meier (RICE et al., 2016) para cada grupo de pacientes: T1N0, T1N+, T2N0, T2N+, T3N0, T3N+, T4N0, T4N+ e M1. As medianas para cada estadio I a IVa foram então obtidas a partir da média ponderada dos respectivos grupos TN que compunha cada uma delas, enquanto a mediana para o estadio IVb foi obtido diretamente do valor obtido para o grupo M1.

A mediana de sobrevida associada a cada estadio para as demais modalidades terapêuticas (quimiorradioterapia neoadjuvante, quimiorradioterapia definitiva, quimiorradioterapia adjuvantes – pós-cirurgia – e tratamento paliativo) foram obtidas a partir da aplicação de *hazard ratios* obtidos na literatura (DOOSTI-IRANI et al., 2018; CHEN et al., 2017; JANMAAT et al., 2017), aos valores das medianas para cirurgia isolada e cada estadio. De modo a evitar situações clinicamente implausíveis, para os estadios IVa e IVb, os resultados obtidos para cada modalidade terapêutica foram limitados ao valor obtido para, respectivamente, pacientes IVa submetidos à quimiorradioterapia definitivas e IVb submetidos ao tratamento paliativo. Esta medida foi adotada de modo a assumir que pacientes com estes estadios não seriam beneficiados com maior sobrevida caso fossem enviados para tratamento não adequado ao seu verdadeiro estado inicial de doença (por exemplo, cirurgia isolada caso o paciente fosse na realidade estadio IVb).

Os valores das estimativas para a mediana de sobrevida associada a cada estadio e modalidade terapêutica e *hazard ratios* utilizados para cada modalidade terapêutica utilizados no modelo são apresentados na próxima seção.

5.2.8 Parâmetros do Modelo

5.2.8.1 *Parâmetros clínicos, epidemiológicos e de acurácia das tecnologias*

O modelo utiliza a distribuição inicial de pacientes com câncer de esôfago por estadio clínico, obtido em estudo brasileiro com 444 pacientes com carcinoma de células escamosas (TUSTUMI et al., 2016). Para a obtenção das distribuições de pacientes por estadio TNM, agregaram-se a estes dados as distribuições por *status* T e N provenientes do estudo de Rice e colaboradores (2016) para os estadios I a III, e a distribuição apresentada por Machiels e colaboradores (2016) para pacientes estadio IV.

Para as medidas de acurácia da PET-TC, foram utilizados os valores derivados da revisão sistemática realizada, correspondente ao segundo produto desta tese (Capítulo 6). Foram utilizadas as estimativas sumárias obtidas na análise de sensibilidade 1 da análise para todos os pacientes (independente do tipo histológico), na avaliação de metástases à distância (*status* M) com os estudos que utilizaram tecnologia PET-TC para unidade de análise paciente. Estes valores foram utilizados pela ausência de medidas sumárias para o tipo histológico carcinoma de células escamosas para esta indicação, como relatado na seção 6.7.1.

Os parâmetros de acurácia das demais tecnologias utilizados no modelo de decisão se basearam em evidências procedentes de metanálises e revisões sistemáticas disponíveis. Dados de acurácia da USE foram obtidos de metanálise recente de Luo e colaboradores (2016). O estudo comparou a acurácia diagnóstica da USE e TC para o estadiamento de pacientes com carcinoma de células escamosas. Entretanto, os autores trazem dados de sensibilidade e especificidade apenas para a USE, discriminado por estadio T (T1, T2, T3 e T4), e estadio N, os quais foram utilizados nesta análise. Dados relativos à acurácia da TC para o estadiamento de metástases à distância foram obtidos de metanálise de van Vilet e colaboradores (2008), que comparou a acurácia da PET com a TC e USE. A TC é uma tecnologia já estabelecida, permitindo o uso desses dados com o foco específico desejado. Ressalta-se que estes valores foram utilizados na análise

econômica empreendida pelo NICE em sua diretriz recente para câncer de esôfago (NICE, 2018a).

Pressupôs-se sensibilidade e especificidade de 99,9% para a biópsia na avaliação de metástases à distância, dada a inexistência de dados na literatura nacional e internacional acerca de sua acurácia nesta indicação. Para os demais parâmetros clínicos, utilizaram-se dados de revisões sistemáticas com metanálise, quando disponíveis, ou de estudos primários nacionais, ou em último caso, internacionais. O principal objetivo foi obter os dados mais robustos disponíveis, e que refletissem as características da população brasileira com este tipo de tumor. Desta forma, priorizaram-se estudos com pacientes, exclusivamente ou majoritariamente, com câncer de esôfago de tipo histológico carcinoma de células escamosas.

Estimativas utilizadas para proporção de pacientes por tipo de margem de ressecção obtida pós-cirurgia foram obtidas em estudo de Kranzfelder e colaboradores (2011) para o valor do caso base de pacientes submetidos à cirurgia isolada, e no de Low e colaboradores (2019) para aqueles submetidos à cirurgia associada à terapia neoadjuvante. A proporção de pacientes sem doença ou doença persistente após terapia neoadjuvante foi obtida de estudo de Courrech Staal e colaboradores (2010), enquanto esta taxa para pacientes que realizaram quimiorradioterapia definitivos foi oriunda de Makino e colaboradores (2019). A incidência geral de complicações pós-cirúrgicas, estimada em 59% (IC 95% 57,1%-60,8%), provém de Low e colaboradores (2019), em estudo que avaliou dados de 2.704 cirurgias em 24 centros de alto volume em 14 países. A mesma taxa de incidência foi utilizada para pacientes referidos à cirurgia isolada ou associada à terapia neoadjuvante, a partir de estudo de Huang e colaboradores (2017), revisão sistemática cujos autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre estas modalidades terapêuticas em termos de incidência geral de complicações pós-cirúrgicas.

As taxas de recorrência locoregionais e à distância utilizadas para cada tipo de tratamento foram provenientes de Bedenne e colaboradores (2007), Shapiro e colaboradores (2015), Miyata e colaboradores (2011), Wang e colaboradores (2018) e Xu e colaboradores (2013) para os valores principais, e previam taxas de recorrência entre 22% e 44%, dependendo do tipo de recorrência e tratamento inicial. As taxas de mortalidade relacionadas ao ato cirúrgico, como já mencionadas

em seção anterior, são provenientes de Kranzfelder e colaboradores (2011), para os valores centrais para ambos tipos de cirurgia (isolada e associada à terapia neoadjuvante, respectivamente 5,5% e 8,1%).

As probabilidades de morte por outras causas foram estimadas para cada ano a partir de dados da tábua de vida obtidas no website do IBGE (BRASIL, 2019d), e levando em consideração a composição da população, com 75% de homens. As probabilidades anuais de morte pela doença foram estimadas a partir das medianas de sobrevida para cada estadio e tratamento realizado e, por este motivo, foram estimadas a partir dos mesmos autores utilizados nas estimativas dos desfechos em saúde utilizados neste modelo.

As estimativas de sobrevida, como mencionado na seção anterior, basearam-se em estudos de Rice e colaboradores (2016), que a partir de uma colaboração internacional envolvendo mais de 22 mil pacientes, estimou a sobrevida de pacientes com câncer de esôfago por estadio patológico (para aqueles que foram submetidos à cirurgia). A colaboração inclui autores brasileiros, mas não há informação detalhadas por país ou continente, apenas dados agregados globais.

Como também já mencionado, os *hazard ratios* utilizados para estimar as medianas de sobrevida por estadio para os pacientes submetidos à cirurgia conjugada à terapia neoadjuvante, cirurgia com quimiorradioterapia adjuvante e quimiorradioterapia definitiva foram obtidos de estudo de Doosti-Irani e colaboradores (2018), uma revisão com utilização de metanálise em rede (*network meta-analysis*) para comparar diversos tratamentos envolvendo cirurgia e/ou diferentes esquemas terapêuticos com quimio e/ou radioterapia entre si para 5.595 pacientes com carcinoma de células escamosas. Os valores foram obtidos para os esquemas utilizando carbopacitaxel + carboplatina no caso da terapia neoadjuvante, e cisplatina com 5-fluoracil para as demais terapias, conjugadas à radioterapia, todas em relação à cirurgia isolada. O valor de cada *hazard ratio* foi então aplicado separadamente sobre as estimativas de medianas de sobrevida para cada estadio, obtendo-se valores de medianas para cada estadio para os tratamentos cirurgia associada à terapia neoadjuvante, cirurgia seguida de terapia adjuvante e quimiorradioterapia definitiva.

Já as estimativas para pacientes submetidos ao tratamento paliativo foram estimadas a partir de *hazard ratio* obtido a partir do estudo clínico de Chen e colaboradores (2017), com 1.230 pacientes com carcinoma de células escamosas,

que foi aplicado separadamente sobre a mediana de sobrevida dos pacientes estadios I a IVa que haviam sido submetidos à quimiorradioterapia definitiva. Para os pacientes estadio IVb (M1), foi utilizado valor para mediana de sobrevida presente no estudo de Janmaat e colaboradores (2017).

As Tabelas 5 e 6 nas páginas a seguir apresentam os valores utilizados no modelo para, respectivamente, as distribuições iniciais para cada grupo TNM e os parâmetros de acurácia dos testes empregados no estadiamento dos pacientes. A Tabela 7 em página subsequente lista outros parâmetros clínicos gerais, englobando a proporção de pacientes que apresentam margens cirúrgicas R0 ou R1 e R2 após cirurgia isolada ou cirurgia associada à quimiorradioterapia neoadjuvante, a proporção de pacientes classificados como sem doença ou doença persistente pós quimiorradioterapia neoadjuvante e como sem doença após quimiorradioterapia definitiva, e taxas de recorrência de doença após tratamento inicial.

Tabela 5 – Distribuição inicial dos pacientes por estadio TNM utilizada na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago

Variáveis	Caso de Referência	Intervalo	Referências
T1N0M0	2,63%	2,63%-9,92%	
T1N+M0	3,94%	3,94%-6,50%	
T1N0M1	0,03%	0,03%-0,59%	
T1N+M1	0,28%	0,20%-0,30%	
T2N0M0	7,13%	7,13%-16,37%	
T2N+M0	10,70%	7,85%-12,40%	
T2N0M1	0,12%	0,12%-0,97%	
T2N+M1	1,12%	0,32%-1,12%	Tustumi et al., 2016;
T3N0M0	17,72%	17,72%-31,53%	Rice et al., 2016;
T3N+M0	26,60%	16,27%-30,82%	Machiels et al., 2016
T3N0M1	1,80%	0,80%-1,86%	
T3N+M1	17,09%	0,92%-17,09%	
T4N0M0	0,88%	0,88%-6,23%	
T4N+M0	8,41%	2,30%-9,35%	
T4N0M1	0,15%	0,15%-0,26%	
T4N+M1	1,40%	0,14%-1,40%	

Legenda: *TNM* — *Tumor, Node, and Metastases*.

Fonte: A autora, 2019.

Tabela 6 – Parâmetros de acurácia dos testes diagnósticos para a análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago

Variáveis	Caso de Referência	Intervalo	Referências
Sens TC (<i>status</i> M)	52%	33%-71%	van Vilet et al., 2008
Sens PET-TC (<i>status</i> M)	72%	52%-85%	R.S. realizada
Sens USE (<i>status</i> N)	81%	79% - 82%	Luo et al., 2016
Sens USE (T1)	77%	73% - 80%	Luo et al., 2016
Sens USE (T2)	66%	61% - 70%	Luo et al., 2016
Sens USE (T3)	87%	85% - 89%	Luo et al., 2016
Sens USE (T4)	84%	79% - 89%	Luo et al., 2016
Sens Biópsia (<i>status</i> M)	99%	70%-100%	Pressuposto
Esp TC (<i>status</i> M)	91%	86%-96%	van Vilet et al., 2008
Esp PET-TC (<i>status</i> M)	95%	88%-98%	R.S. realizada
Esp USE (<i>status</i> N)	76%	73%-78%	Luo et al., 2016
Esp USE (T1)	95%	94%-96%	Luo et al., 2016
Esp USE (T2)	88%	86%-89%	Luo et al., 2016
Esp USE (T3)	87%	84%-89%	Luo et al., 2016
Esp USE (T4)	96%	95%-97%	Luo et al., 2016
Esp Biópsia	99%	70%-100%	Pressuposto

Legenda: PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons conjugada à tomografia computadorizada; TC — Tomografia computadorizada; Sens — sensibilidade; Esp — especificidade; R.S. — Revisão Sistemática.

Fonte: A autora, 2019.

Tabela 7 – Parâmetros clínicos adicionais utilizados na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago

Variáveis	Caso de Referência	Intervalo	Referências
Proporção ressecção R0 (cirurgia isolada)	81,2%	70,8%-93,4%	Kranzfelder et al., 2011
Proporção ressecção R1 ou R2 (cirurgia isolada)	18,8%	6,6%-29,2%	complemento
Proporção ressecção R0 (cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	93,4%	71,6%-95,0%	Kranzfelder et al., 2011; Low et al., 2019; Faiz et al., 2018
Proporção ressecção R1 ou R2 (cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	6,6%	5,0%-28,4%	complemento
Proporção s/ doença ou persistente (QT+RT neoadjuvante)	25,8%	13,0%-49,0%	Courrech Staal et al., 2010
Proporção doença irressecável ou metastática (QT+RT neoadjuvante)	74,2%	51,0%-87,0%	complemento
Proporção s/ doença (QT+RT definitiva)	23,8%	0,00%-52,0%	Makino et al., 2019
Proporção doença persistente ou metastática pós QT+RT definitiva	76,2%	48,0%-100%	Faiz et al., 2018
Taxa de complicações pós-cirúrgicas (cirurgia isolada)	59,0%	57,1%-60,8%	Low et al., 2019
Taxa de complicações pós-cirúrgicas (cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	59,0%	57,1%-60,8%	Low et al., 2019; Huang et al., 2017
Taxa de recorrência locoregional (cirurgia isolada)	33,6%	24,0%-38,3%	Bedenne et al., 2007; Miyata et al., 2011; Shapiro et al., 2015
Taxa de recorrência à distância (cirurgia isolada)	39,1%	21,3%-47,9%	Bedenne et al., 2007; Miyata et al., 2011; Shapiro et al., 2015
Taxa de recorrência locoregional (cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	21,9%	20,5%-25,3%	Shapiro et al., 2015; Mariette et al., 2003; Miyata et al., 2011
Taxa de recorrência à distância (cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	27,7%	19,8%-39,3%	Miyata et al., 2011; Mariette et al., 2003; Shapiro et al., 2015
Taxa de recorrência locoregional (cirurgia + QT+RT adjuvante)	43,0%	33,4%-52,6%	Bedenne et al., 2007
Taxa de recorrência à distância (cirurgia + QT+RT adjuvante)	29,0%	19,8%-38,2%	Bedenne et al., 2007
Taxa de recorrência locoregional (QT+RT definitivos)	41,3%	20,5%-49,0%	Wang et al., 2018; Nakagawa et al., 2004; Xu et al., 2013
Taxa de recorrência à distância (QT+RT definitivos)	44,0%	17,0%-44,0%	Xu et al., 2013; Nakagawa et al., 2004

Legenda: R0 — tumor ressecado com margens cirúrgicas livres da neoplasia; R1 — avaliação do tumor mostrou a presença de câncer microscópico residual; R2 — avaliação mostrou presença de doença residual macroscópica ou doença M1 à cirurgia; QT + RT — quimioterapia associada à radioterapia.

Fonte: A autora, 2019.

A Tabela 8, por outro lado, apresenta as estimativas para taxas de mortalidade pós-cirúrgicas, por outras causas e pela doença, estas últimas geradas a partir das estimativas de sobrevida, as quais são apresentadas na Tabela 9, por fim, em conjunto com os *hazard ratios* utilizados para obter parte destas estimativas.

Tabela 8 – Taxas de mortalidade pós-cirúrgicas, por outras causas e pela doença utilizadas na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (continua)

Variáveis	Caso de Referência	Intervalo	Referências
Taxa de mortalidade (%)			
Cirurgia esofagectomia (cirurgia isolada)	5,5%	2,4%-11,4%	Kranzfelder et al., 2011; Low et al., 2019; Blencowe et al., 2012
Cirurgia esofagectomia (cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	8,1%	5,00%-12,8%	Kranzfelder et al., 2011
Morte por outras causas (ano 1)	1,2%	fixo	Brasil, 2019d
Morte por outras causas (ano 2)	1,3%	fixo	Brasil, 2019d
Morte por outras causas (ano 3)	1,4%	fixo	Brasil, 2019d
Morte por outras causas (ano 4)	1,5%	fixo	Brasil, 2019d
Morte por outras causas (ano 5)	1,6%	fixo	Brasil, 2019d
Morte pela doença (Estadio I - cirurgia isolada)	9,4%	7,2%-16,1%	Rice et al., 2016
Morte pela doença (Estadio II - cirurgia isolada)	15,0%	11,1%-24,8%	Rice et al., 2016
Morte pela doença (Estadio III - cirurgia isolada)	34,8%	29,2%-43,2%	Rice et al., 2016
Morte pela doença (Estadio IVa - cirurgia isolada)	43,8%	41,5%-59,4%	Rice et al., 2016; pressuposto
Morte pela doença (Estadio IVb - cirurgia isolada)	70,0%	64,6%-86,2%	Rice et al., 2016; pressuposto
Morte pela doença (Estadio I – cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	4,8%	2,5%-8,6%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Morte pela doença (Estadio II – cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	7,8%	4,1%-13,8%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Morte pela doença (Estadio III – cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	19,2%	10,4%-32,2%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Morte pela doença (Estadio IVa – cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	43,8%	33,7%-59,4%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018; pressuposto
Morte pela doença (Estadio IVb – cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	70,0%	64,6%-86,2%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018; pressuposto

Tabela 8 – Taxas de mortalidade pós-cirúrgicas, por outras causas e pela doença utilizadas na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (conclusão)

Variáveis	Caso de Referência	Intervalo	Referências
Taxa de mortalidade (%)			
Morte pela doença (Estadio I – QT+RT definitiva)	10,1%	6,8%-14,3%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Morte pela doença (Estadio II – QT+RT definitiva)	16,1%	11,0%-22,5%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Morte pela doença (Estadio III – QT+RT definitiva)	36,9%	26,4%-48,8%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Morte pela doença (Estadio IVa – QT+RT definitiva)	43,8%	31,8%-56,7%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Morte pela doença (Estadio IVb - QT+RT definitiva)	70,0%	64,6%-86,2%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018; pressuposto
Morte pela doença (Estadio I – cirurgia + QT+RT adjuvante)	11,4%	4,4%-28,1%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Morte pela doença (Estadio II – cirurgia + QT+RT adjuvante)	18,0%	7,1%-41,9%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Morte pela doença (Estadio III – cirurgia + QT+RT adjuvante)	40,7%	17,7%-76,0%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Morte pela doença (Estadio IVa – cirurgia + QT+RT adjuvante)	48,0%	33,7%-83,2%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018; pressuposto
Morte pela doença (Estadio IVb cirurgia + QT+RT adjuvante)	70,0%	64,6%-86,2%	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018; pressuposto
Morte pela doença (Estadio I – tratamento paliativo)	14,6%	12,6%-17,1%	Rice et al., 2016; Chen et al., 2017
Morte pela doença (Estadio II – tratamento paliativo)	23,0%	19,9%-26,5%	Rice et al., 2016; Chen et al., 2017
Morte pela doença (Estadio III – tratamento paliativo)	49,6%	44,3%-55,5%	Rice et al., 2016; Chen et al., 2017
Morte pela doença (Estadio IVa – tratamento paliativo)	55,0%	49,4%-61,1%	Rice et al., 2016; Chen et al., 2017
Morte pela doença (Estadio IVb – tratamento paliativo)	70,0%	64,6%-86,2%	Rice et al., 2016; Janmaat et al., 2017

Legenda: QT + RT — quimioterapia associada à radioterapia.

Fonte: A autora, 2019.

Tabela 9 – Estimativas de sobrevida por estadio e tratamento e *hazard ratios* utilizados na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (continua)

Variáveis	Caso de Referência	Intervalo	Referências
Sobrevida (anos)			
Estadio I - cirurgia isolada	7,02	3,95-9,34	Rice et al., 2016
Estadio II - cirurgia isolada	4,26	2,43-5,86	Rice et al., 2016
Estadio III - cirurgia isolada	1,62	1,23-2,01	Rice et al., 2016
Estadio IVa - cirurgia isolada	1,20	0,77-1,29	Rice et al., 2016; pressuposto
Estadio IVb - cirurgia isolada	0,58	0,35-0,67	Rice et al., 2016; pressuposto
Estadio I – cirurgia + QT+RT neoadjuvante	14,10	7,72-27,36	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Estadio II – cirurgia + QT+RT neoadjuvante	8,56	4,68-16,61	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Estadio III – cirurgia + QT+RT neoadjuvante	3,25	1,78-6,31	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Estadio IVa – cirurgia + QT+RT neoadj	1,20	0,77-1,68	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018; pressuposto
Estadio IVb - cirurgia + QT+RT neoadjuvante	0,58	0,35-0,67	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018; pressuposto
Estadio I – QT+RT definitiva	6,52	4,49-9,82	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Estadio II – QT+RT definitiva	3,96	2,72-5,96	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Estadio III – QT+RT definitiva	1,51	1,04-2,27	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Estadio IVa – QT+RT definitiva	1,20	0,83-1,81	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Estadio IVb - QT+RT definitiva	0,58	0,35-0,67	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018; pressuposto
Estadio I – cirurgia + QT+RT adjuvante	5,75	2,10-15,43	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Estadio II – cirurgia + QT+RT adjuvante	3,49	1,28-9,37	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Estadio III – cirurgia + QT+RT adjuvante	1,33	0,49-3,56	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018
Estadio IVa – cirurgia + QT+RT adjuvante	1,06	0,39-1,68	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018; pressuposto
Estadio IVb cirurgia + QT+RT adjuvante	0,58	0,28-0,67	Rice et al., 2016; Doosti-Irani et al., 2018; pressuposto
Estadio I – tratamento paliativo	4,38	3,71-5,14	Rice et al., 2016; Chen et al., 2017
Estadio II – tratamento paliativo	2,66	2,25-3,12	Rice et al., 2016; Chen et al., 2017

Tabela 9 – Estimativas de sobrevida por estadio e tratamento e hazard ratios utilizados na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (conclusão)

Variáveis	Caso de Referência	Intervalo	Referências
Sobrevida (anos)			
Estadio III – tratamento paliativo	1,01	0,86-1,19	Rice et al., 2016; Chen et al., 2017
Estadio IVa – tratamento paliativo	0,87	0,73-1,02	Rice et al., 2016; Chen et al., 2017
Estadio IVb – tratamento paliativo	0,58	0,35-0,67	Rice et al., 2016; Janmaat et al., 2017
Hazard ratio para sobrevida			
Cirurgia + QT+RT neoadjuvante (vs. cirurgia isolada)	2,01	1,10-3,90	Doosti-Irani et al., 2018
QT+RT definitiva (vs. cirurgia isolada)	0,93	0,64-1,40	Doosti-Irani et al., 2018
Cirurgia + QT+RT adjuvante (vs. cirurgia isolada)	0,82	0,30-2,20	Doosti-Irani et al., 2018
QT+RT definitiva (vs. tratamento paliativo - p/ estadios I a IVa)	1,49	1,27-1,76	Chen et al., 2017

Legenda: QT + RT — quimioterapia associada à radioterapia; vs. - *versus*.

Fonte: A autora, 2019.

5.2.8.2 Parâmetros Econômicos

Devido à perspectiva escolhida para esta análise, do SUS como financiador das ações e serviços ofertados no sistema, foram considerados apenas custos médicos diretos relacionados com a assistência médica do paciente. Demais custos, como custos diretos e indiretos que incorrem pacientes e acompanhantes, mesmo que derivados de transporte para o serviço de saúde, estadia ou alimentação, bem como aqueles relacionados com a perda de produtividade, não foram considerados.

Os custos diretos englobaram testes diagnósticos e outros procedimentos realizados durante o estadiamento, procedimentos relacionados às opções terapêuticas propostas para cada estadio, assim como exames pré-operatórios, de reavaliação da terapia quimiorradioterápica neoadjuvante e definitiva, e tratamento paliativo. Além disso, foram estimados custos relacionados a complicações cirúrgicas, monitoramento ou acompanhamento do paciente após o término do

tratamento, tratamento adicional relacionado à ocorrência de recorrência da doença e à morte dos pacientes, seja em decorrência de cirurgia, por outras causas, ou derivada da doença nos cinco primeiros anos após o início do manejo diagnóstico-terapêutico do paciente.

Os custos dos procedimentos da assistência médica, considerando as abordagens diagnósticas e terapêuticas identificadas, incluindo o do procedimento PET-TC, foram valorados tendo por base as tabelas dispostas no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (BRASIL, 2019a).

Todos os valores relacionados a custos foram expressos em reais (R\$), referentes a fevereiro de 2019. A Tabela 10 apresenta os valores dos procedimentos utilizados no modelo e suas respectivas fontes.

Tabela 10 – Parâmetros de custos utilizados na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (R\$ de janeiro de 2019) (continua)

Variável	Valor de Base (R\$)	Intervalo	Referência
Estadiamento e procedimentos associados			
PET-CT	2.107,22	-	SIGTAP
USE	86,11	72,36 – 258,33	SIGTAP; pressuposto
TC	275,04	275,04 – 329,11	SIGTAP
Biópsia para estadiamento	1.065,54	259,63 – 2.143,76	SIGTAP; especialista
Outros exames	31,75	-	SIGTAP; especialista
Outros procedimentos	739,43	692,80 – 1.645,55	SIGTAP; especialista
Terapias e procedimentos relacionados			
Esofagectomia	6.979,31	5.998,21– 8.106,67	SIGTAP; SIH/Datasus; especialista
Complicações pós-cirúrgicas (cirurgia isolada)	1.847,89	1.339,26– 2.366,69	SIGTAP
Complicações pós-cirúrgicas (cirurgia + QT+RT neoadjuvante)	1.847,89	1.339,26– 2.366,69	SIGTAP
QT+RT neoadjuvante	4.853,50	4.191,75–6.028,75	SIGTAP; NCCN, 2018; especialista
QT+RT definitiva	7.697,00	4.223,50–8.597,00	SIGTAP; NCCN, 2018
QT+RT pós-cirúrgica	7.633,50	5.491,75–9.928,75	SIGTAP; NCCN, 2018
Tratamento paliativo	9.301,24	3.876,50-15.440,59	SIGTAP; NCCN, 2018; BRASIL, 2019c
Reavaliação pós-QT+RT	686,20	444,20–1.533,20	SIGTAP

Tabela 10 – Parâmetros de custos utilizados na análise de custo-efetividade da adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (R\$ de janeiro de 2019) (conclusão)

Variável	Valor de Base (R\$)	Intervalo	Referência
Terapias e procedimentos relacionados			
Monitoramento - anos 1 e 2	838,71	467,46–934,92	SIGTAP; NCCN, 2018
Monitoramento - anos 3 a 5	371,25	96,21–467,46	SIGTAP; NCCN, 2018
Acompanhamento - anos 1 e 2	6.204,09	2.654,55–8.618,04	SIGTAP
Acompanhamento - anos 3 a 5	6.187,79	2.654,55–8.585,44	SIGTAP
Recorrência (paciente tratado com cirurgia isolada)	8.020,20	4.546,70–8.920,20	SIGTAP; NCCN, 2018
Recorrência (paciente tratado com demais tratamentos)	9.624,44	4.199,70-15.763,79	SIGTAP; NCCN, 2018
Mortes			
Morte decorrente da cirurgia	3.931,25	2.514,97–7.294,98	SIGTAP; pressuposto
Morte por outras causas	2.543,15	0,00 – 5.086,30	SIGTAP; pressuposto
Morte decorrente da doença	2.543,15	0,00 – 5.086,30	SIGTAP; pressuposto

Legenda: PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons conjugada à Tomografia computadorizada; TC — Tomografia computadorizada de tórax; USE— Ultrassonografia endoscópica; UTI— Unidade de terapia intensiva

Fonte: A autora, 2019.

A PET-TC, como já mencionado no capítulo 2, encontra-se incorporada ao SUS desde 2014, para indicações relacionadas ao câncer de pulmão, câncer colorretal e linfomas. Não há indícios que permita suspeitar que, caso seja incorporado o procedimento para a indicação em análise, este viesse a assumir valor diferente em relação às demais indicações hoje presentes nas tabelas de pagamento do sistema. Desta forma, foi adotado nesta análise o valor para o custo da PET-TC presente atualmente no SIGTAP, de R\$ 2.107,22.

O custo da TC correspondeu ao valor de uma TC de tórax e uma de abdome superior. Na análise de sensibilidade, variou-se os valores assumindo que minimamente o paciente faria uma TC de tórax e de abdome superior, e como máximo, os pacientes com tumor distal (39%) realizariam também uma TC de pelve (RICE et al., 2016).

Devido à ausência de um código específico para o procedimento na tabela SIGTAP, o custo da USE foi estimado em R\$ 86,11, correspondente a um exame de ultrassonografia de abdome total e uma endoscopia digestiva superior, chamada de

esofagogastroduodenoscopia (BRASIL, 2019a). Na análise de sensibilidade, variou-se estes valores considerando a substituição do valor da ultrasonografia de abdome total pelo valor de ultrasonografia de abdome superior como valor mínimo, e três vezes o valor do caso-base como valor máximo.

O valor da biópsia correspondeu a R\$ 1.065,54, correspondente a: três biópsias percutâneas guiadas por um exame de imagem TC de abdomen para todos os pacientes e adicionalmente o procedimento de biosias múltiplas intra-abdominais em oncologia para o percentual de pacientes com tumor distal (39%) e doença metastática (31,3% estadio IV), segundo a distribuição inicial de pacientes (RICE et al., 2016; TUSTUMI et al., 2016). Agregou-se também o valor da avaliação histopatológica de três lesões em cada modalidade de biópsia realizada. Nas análises de sensibilidade, este valor foi variado entre R\$ 259,63, correspondente a apenas o valor da TC e da avaliação de apenas uma lesão através de biópsia percutânea, e R\$ 2,143,76, onde se considerou a avaliação de 10 lesões através de biópsias percutâneas e 10 através de biópsias intra-abdominais (BRASIL, 2019a).

O custo da cirurgia, modalidade esofagectomia, correspondeu à média ponderada entre o valor de esofagectomia distal com ou sem toracotomia e esofagectomia videolaparoscópica, com os respectivos pesos equivalentes à proporção da quantidade de cada tipo de cirurgias realizadas de 2010 a 2018 (BRASIL, 2019b). Esofagectomias distais com ou sem toracotomia corresponderam a 78,5% do total e esofagectomias videolaparoscópicas a 21,5%. Desta forma, o valor base para a cirurgia foi estimado em R\$ 1.606,58. A este valor, assumiu-se a utilização de duas diárias de UTI tipo III, de valor mais alto, por tratar-se de cirurgia extensa e complexa. Nas análises de sensibilidade, o valor da cirurgia videolaparoscópica foi utilizado como valor mais baixo da faixa de variação, e da cirurgia convencional, como valor superior da faixa de variação. Os dias de diárias pós-operatórias na UTI foram variadas de 2 a 3, segundo opinião de especialista na área.

Ao custo da cirurgia, foi agregado também o custo das complicações cirúrgicas que não levaram à morte dos pacientes, baseado no percentual de pacientes acometidos por complicações, de acordo com o tipo de cirurgia (isolada ou após quimiorradioterapia neoadjuvante) obtido na literatura. O tratamento destas complicações compreenderam um tratamento de intercorrência clínica pós-cirúrgica

e a permanência adicional em UTI tipo III por três dias (variado de dois a quatro dias) (VAN DER WERF et al, 2019).

O tratamento com quimioterapia possui um valor fixo, independente do esquema quimioterápico adotado, no valor de R\$ 1.300,00 no caso da quimioterapia neoadjuvante, adjuvante e definitiva, e R\$ 571,50 da quimioterapia paliativa. Considerou-se que, para quimiorradioterapia neoadjuvante, o esquema utilizado geraria o pagamento de dois procedimentos, devido à sua duração de 5 semanas, enquanto o esquema pós cirúrgico (adjuvante), com quatro ciclos mensais, equivaleria ao pagamento por quatro meses, mesma quantidade associada ao esquema para terapia definitiva. Em todos os casos, foi agregado o valor do mesmo conjunto de exames bioquímicos, supondo que teriam sido realizados a cada mês. No caso da modalidade paliativa, na ausência de informação sobre o número de ciclos normalmente utilizados para pacientes metastáticos, utilizou-se dois meses de tratamento para todos os pacientes, correspondente ao tratamento de primeira linha, e para metade dos pacientes, foi agregado o valor de mais dois meses de tratamento que corresponderiam a tratamento de segunda linha. Apenas no caso da modalidade paliativa, foi incluído o valor de uma internação para este tipo de tratamento para 40% dos pacientes em ambas as linhas de tratamento, no valor de R\$1.100,00. Para isto considerou-se que parte dos pacientes, mesmo em estágio avançado da doença, irá realizar o procedimento em nível ambulatorial, retornando à sua casa após a aplicação da terapia. Foram agregados, da mesma forma, os custos dos exames bioquímicos que teriam sido realizados mensalmente, enquanto o paciente permanecesse em tratamento.

O tratamento com radioterapia é variável, envolvendo planejamento da terapia (R\$ 120,00, no caso do planejamento complexo) e o custo da radioterapia em si (R\$ 30,00 por campo irradiado no caso do procedimento com acelerador linear de fótons). Estimou-se, para o valor central, independente do tipo de terapia, o uso do planejamento complexo, variando como valor mínimo o uso de planejamento simples (R\$ 60,00) e mantendo-se o valor original como valor máximo. Para o número de campos irradiados, baseado na radiação total utilizada em cada esquema terapêutico presente no NCCN, estimou-se para a terapia neoadjuvante a utilização de 69 campos irradiados, variando de 50 a 105, número máximo de campos permitidos (NCCN, 2018; BRASIL, 2013b). Para a radioterapia pós-cirúrgica, utilizou-

se 75 campos irradiados, variando de 50 a 105, mesma quantidade utilizada na terapia definitiva.

O tratamento paliativo envolveu, além do custo da quimioterapia paliativa, já mencionada, a colocação de *stent* metálico auto-expansível, procedimento incorporado ao SUS em 2018, porém ainda não presente na tabela de pagamentos do SIGTAP, cujo valor mínimo foi então obtido em painel de preços do governo federal (BRASIL, 2019c), para compra realizada pelo governo do Distrito Federal em 2018 (único ano disponível de compras para análise). O valor unitário de R\$ 5.688,00 corresponde ao valor de compra de R\$ 3.000,00, ao qual foi adicionado o valor estimado para a abordagem endoscópica para implantação da prótese esofageana metálica auto-expansível, presente em relatório de recomendação da incorporação da tecnologia, ao qual foi aplicado o percentual de 30% de pacientes elegíveis ao procedimento (BRASIL, 2018c). Ainda que a expectativa seja de que este percentual englobasse todos os pacientes em estadio mais avançado, e portanto, todos os pacientes em tratamento paliativo, há que se considerar, primeiramente, dificuldades de acesso no sistema a este procedimento, de alto custo. No ano de incorporação da tecnologia ao SUS, pelas poucas informações obtidas no Portal de Compras governamentais, a tecnologia parecia só estar sendo adquirida por um órgão governamental, a secretaria de saúde do Distrito Federal (BRASIL, 2019c). O valor mínimo correspondeu a apenas o valor do equipamento, sem o valor da colocação da prótese, enquanto o valor máximo correspondeu ao valor utilizado em análise de custo-efetividade contida no relatório de avaliação para incorporação da tecnologia pela CONITEC, compreendendo a prótese estimado no relatório e série de procedimentos e materiais necessários à colocação endoscópica (BRASIL, 2018c).

Tratamento paliativo também envolveu o tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas, cujo valor por diária corresponde a R\$ 71,65 e estipulou-se média de permanência de 30 dias, variando entre 15 e 45 dias nas análises de sensibilidade (BRASIL, 2019a). Foi também incluído no valor dos custos do tratamento paliativo o tratamento da disfagia através de dilatação endoscópica para os pacientes não submetidos à colocação de *stent*. A colocação de alimentação enteral através de gastrostomia por procedimento endoscópico percutâneo também foi incluído (variando de 0 ao valor do procedimento), com a estimativa de uso de 30 bolsas de alimentação em média, variando de 20 a 60.

Foram incluídos também procedimentos presentes na tabela SIGTAP relacionados a tratamento da dor rebelde de origem neoplásica, e implantação de cateter de longa duração (na quantidade de um procedimento cada, variando entre nenhum e todos os pacientes realizam os procedimentos) e sessões de fisioterapia (15 sessões, variando de 10 a 20).

Os custos do monitoramento dos pacientes implicaram em custos relacionados à consulta médica e nutricional, e os exames de sangue, endoscopia digestiva alta, e TC de tórax e abdome superior, em quantidades já previamente mencionadas, perfazendo o custo anual para os dois primeiros anos em R\$ 838,71 e R\$ 371,25 para os anos 3 a 5. Já o acompanhamento do paciente encaminhado ao tratamento paliativo, apesar de prever apenas consultas médicas e nutricionais, cujas quantidades já foram mencionadas anteriormente, incorre no valor médio do controle de sintomas, no caso deste paciente requerê-los em caso de agravamento da sua condição de saúde, tendo em vista que sua expectativa de vida, em média, não perpassaria um ano. O custo anual do acompanhamento deste paciente correspondeu a R\$ 6.204,09 (variando de R\$ 2.654,55 a R\$ 8.618,04) nos dois primeiros anos e R\$ 6.187,79 (R\$ 2.654,55 a R\$ 8.585,44) nos anos 3 a 5.

Os custos das mortes dos pacientes foram estimadas a partir da adoção de pressupostos e valores utilizados em Caetano e colaboradores (2013). A morte em decorrência do tratamento cirúrgico implicou em custos correspondentes a cinco diárias de internação em UTI tipo III, além do custo de uma cirurgia de toracotomia exploradora. O custo das mortes por outras causas ou em decorrência da doença implicaram apenas no custo das cinco diárias de UTI, cujo número de diárias variou de 0 a 10 nas análises de sensibilidade.

5.2.9 Horizonte Temporal

O horizonte temporal do estudo tomou por base o curso natural da doença e os prováveis impactos das intervenções sobre a expectativa de vida dos pacientes.

5.2.10 Medida de custo-efetividade

A eficiência comparativa das estratégias alternativas de estadiamento foi medida pela relação de custo-efetividade incremental (ICER), definida como o custo adicional de cada estratégia proposta alternativamente ao estadiamento convencional dividido pelo benefício adicional em saúde obtido, medido por anos de vida salvos. O valor do ICER para cada estratégia foi calculado a partir da fórmula:

$$ICER = \frac{\text{custos estratégia A} - \text{custos estratégia B}}{\text{anos de vida ganho estratégia A} - \text{anos de vida ganho estratégia B}}$$

Estratégias menos efetivas e mais custosas (e, portanto, dominadas) foram eliminadas.

5.2.11 Desconto

Custos foram descontados utilizando-se taxa de 5%, conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde vigente (BRASIL, 2014a). Este valor foi variado entre 0% e 10% nas análises de sensibilidade, com o objetivo de se avaliar em que medida a taxa de desconto influencia os resultados do estudo. A medida de sobrevida atribuída a cada paciente, por sua atribuição ocorrer ao final do tratamento inicial, ocorrido ainda no primeiro ano do estudo, e não ser alterada pelos tratamentos auferidos nos anos seguintes, não foi descontado. É esperado que a mediana de sobrevida atribuída a cada estadio e tratamento realizado, da maneira como foi capturada inicialmente, capture eventuais reduções no tempo de sobrevida decorrentes de mudanças no *status* de doença do paciente pertencente a determinado estadio.

5.2.12 Análises de sensibilidade

Toda avaliação econômica encontra-se associada a condições de incerteza, cujas fontes podem estar relacionadas à estrutura do modelo, a aspectos metodológicos e à variabilidade dos parâmetros empregados (BRASIL, 2014a).

Com vistas a examinar o impacto das incertezas relacionadas aos parâmetros e pressupostos utilizados no modelo, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (univariada) e probabilística, considerando os principais parâmetros clínicos, de acurácia das tecnologias e alguns itens de custo.

5.2.12.1 Análises de Sensibilidade Determinística

Análises de sensibilidade determinística univariadas foram realizadas a partir da avaliação da influência sobre os resultados de custo-efetividade decorrente da variação de cada parâmetro em separado, dentro de faixa de variação de valores pré-estabelecida, enquanto os demais permanecem constantes.

Para este tipo de análise, foram construídos diagramas de Tornado, que permitem comparar a importância relativa dos parâmetros e identificar as variáveis que representam os itens que mais contribuem para a variabilidade no resultado, permitindo exame mais focado daqueles de maior impacto. Foram avaliados os parâmetros do modelo dispostos nas Tabelas 5 a 10, sobretudo sensibilidade e especificidade das tecnologias PET-TC, TC, USE e biópsia, proporção de pacientes com ressecção cirúrgica do tipo R0 após cirurgia isolada ou associada à terapia neoadjuvante, proporção de pacientes sem doença ou doença persistente após quimiorradioterapia neoadjuvante, proporção de pacientes sem doença após quimiorradioterapia definitiva, taxas de complicações e mortalidades cirúrgicas, probabilidades de recorrência locoregional e à distância por tipo de tratamento, e estimativa de mediana de sobrevida por estadiamento oncológico e tratamento inicial recebido. Além disso, os custos relacionados aos procedimentos médicos utilizados no manejo diagnóstico e terapêutico, como apresentado na Tabela 10, também foram variados dentro das faixas de valores apresentadas. O custo das tecnologias

PET-TC e custo do exame de sangue inicial não foram apreciados por não apresentar variação em seus valores.

5.2.12.2 Análises de Sensibilidade Probabilística

Com vistas a examinar as incertezas relacionadas às estimativas para os parâmetros do modelo e como estas influenciam os desfechos de interesse (custos, desfechos em saúde — neste caso, anos de vida — e ICER), foram realizadas análises de sensibilidade probabilísticas (BRIGGS; SCULPHER; CLAXTON, 2006). Foram atribuídas funções de distribuição de probabilidade aos parâmetros do modelo, como distribuição beta ou lognormal para parâmetros clínicos e epidemiológicos, Dirichlet para distribuição inicial por estadios dos pacientes e gama para parâmetros de custos. Uma análise com 1.000 simulações cada foi rodada, e seus valores resultantes de anos de vida ganhos, custos incrementais e ICER armazenados. Gráficos de dispersão foram apresentados, mostrando a distribuição dos resultados das simulações nos quadrantes de custo-efetividade. As médias dos anos de vida incremental ganhos, custos incrementais foram estimadas, resultando no cálculo da razão de custo-efetividade incremental média do modelo.

A inexistência de um limiar de custo-efetividade definido para o Brasil determinou a opção pela apresentação adicional dos resultados em curvas de aceitabilidade, que mostram o percentual de simulações cujos resultados seriam considerados custo-efetivos, a partir de valores preestabelecidos de disposição a pagar.

5.3 Aspectos éticos

O estudo trata-se de avaliação econômica baseado em modelagem, e elaborado com base em dados secundários, a ser realizado a partir de informações procedentes somente de literatura e de dados secundários agregados, sem utilização de dados nominais relacionado a seres humanos, disponíveis em bases

de dados públicas, através de meios eletrônicos, o que dispensou sua aprovação prévia por Comissão de Ética em Pesquisa, de acordo com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012 e 510/2016 (BRASIL, 2013c; 2016).

Não há, também, qualquer conflito de interesse da pesquisadora relacionado à tecnologia sob exame, no que se refere a seus insumos, equipamentos ou provisão de serviços a serem eventualmente ofertados.

5.4 Financiamento

Este estudo recebeu a ajuda financeira da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) para sua realização, através de bolsa de estudos em nível doutorado, por dois anos (2015-2017).

Parte dos custos decorrentes de obtenção de material bibliográfico, aquisição de *software* específico para a construção do modelo de custo-efetividade ou outras despesas relacionadas à obtenção de dados ou execução das análises foram cobertos com esse recurso.

6 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE SOBRE A ACURÁCIA DO PET SCAN NO ESTADIAMENTO INICIAL DO CÂNCER DE ESÔFAGO

6.1 Resultados do processo de busca e seleção dos artigos

Foram obtidas 2.146 referências a partir das buscas nas diversas bases; sendo 2.025 na busca original em junho de 2017 e 121 adicionais obtidas em atualização de janeiro de 2018. Após a retirada das duplicações, resultaram 1.742 referências (1.633+109) para serem avaliadas ao início do processo de seleção.

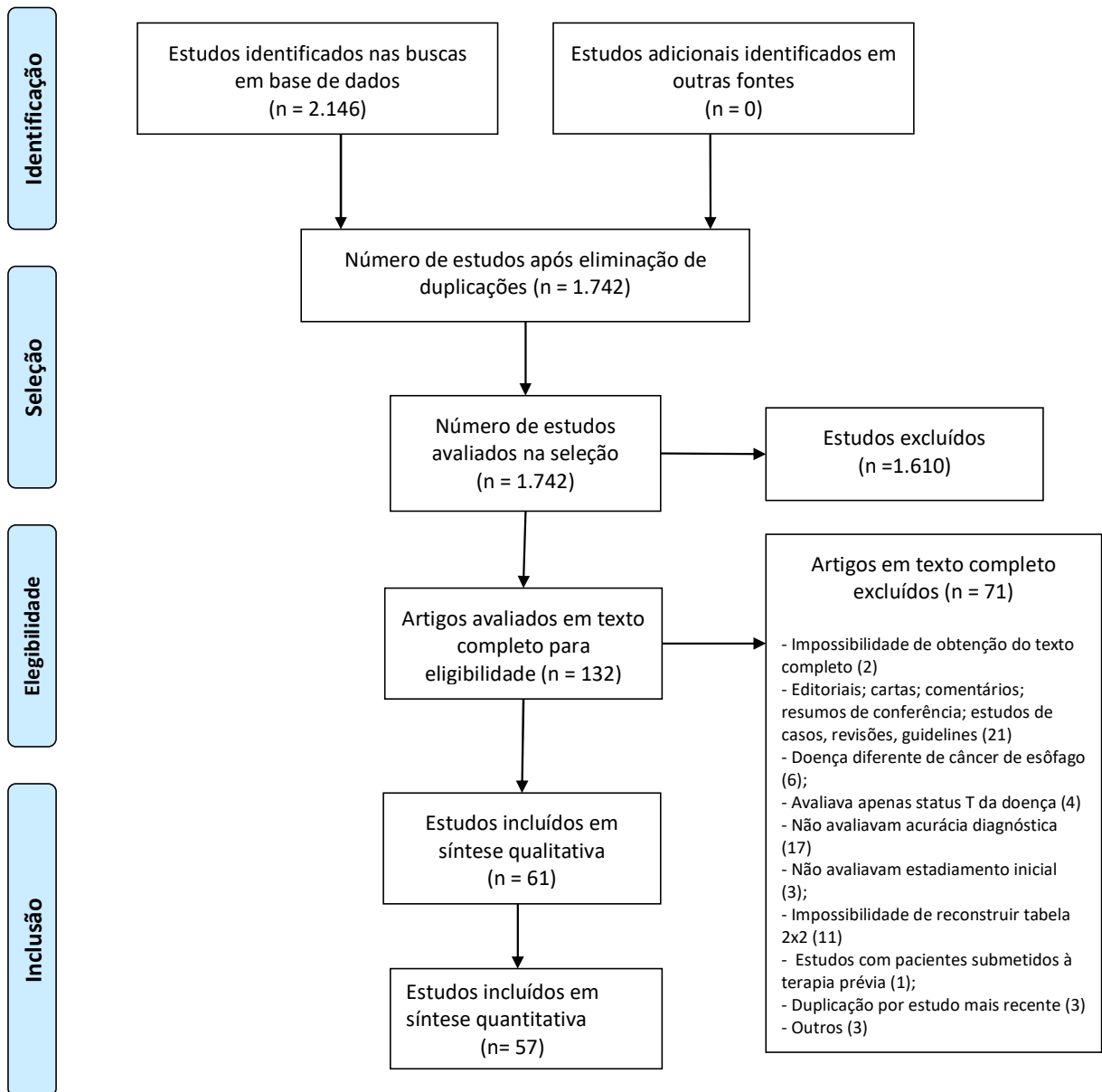
Na primeira etapa da avaliação, por títulos e resumos dos estudos, 1.610 trabalhos foram recusados por preencherem ao menos um dos critérios de exclusão estabelecidos, sendo selecionadas 132 referências para a avaliação de texto completo.

Na segunda etapa de seleção, 71 artigos foram excluídos, a partir dos critérios de elegibilidade pré-determinados, com a distribuição dos motivos de exclusão dispostos no fluxograma presente na sequência. Sessenta e um artigos foram incluídos na revisão sistemática e submetidos à extração de dados e análise da qualidade metodológica.

Os resultados do processo de busca e seleção das referências, bem como os principais motivos de exclusão, podem ser observados na Figura 4, na página subsequente.

A lista completa dos artigos excluídos na etapa de avaliação de textos completos e seus respectivos motivos de exclusão encontra-se no Apêndice C.

Figura 4 – Fluxograma das etapas de realização da Revisão Sistemática, com respectivos resultados do número de estudos recuperados nas buscas, avaliados e excluídos em cada etapa de seleção



Fonte: A autora, 2018.

6.2 Principais características dos estudos incluídos na revisão

As principais características dos estudos incluídos na revisão encontram-se listadas no Quadro 7.

Quadro 7– Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (continua)

Referência	País	Tipo de Estudo	Tipo Interv.	Recrut consec	Unidade de Análise	PO	Outros exames
Block (1997)	EUA	n.d.	PET	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Flanagan (1997)	EUA	Retrosp	PET	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Luketich (1997)	EUA	Retrosp	PET	Sim	Pac	exame imagem + biop/cirur/hist	Não
Kole (1998)	HOL	Prospec	PET	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Rankin (1998)	R.U.	Prospec	PET	n.d.	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Kobori (1999)	EUA	n.d.	PET	n.d.	Met	cirurgia + hist/cit/pat	PET c/ out radiof
Choi (2000)	COR	Prospec	PET	Sim	Pac+Met	cirurgia + hist/cit/pat	TC + USE
Flamen (2000)	BEL	Prospec	PET	Sim	Pac+Met	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	TC + USE
Lerut (2000)	BEL	Prospec	PET	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC + USE
Kim (2001)	COR	Prospec	PET	Sim	Met	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Himeno (2002)	JAP	Retrosp	PET	n.d.	Met	cirurgia + hist/cit/pat	TC + USE
Wren (2002)	EUA	Retrosp	PET	n.d.	Pac	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	TC
Kneist (2003)	ALE	Prospec	PET	n.d.	Pac+Met	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Yoon (2003)	COR	Prospec	PET	Sim	Pac+Met	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	TC
Heeren (2004)	HOL	n.d.	PET	Sim	Pac	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	TC + USE
Imdahl (2004)	ALE	Retrosp	PET	Sim	Pac	exame imagem + biop/cirur/hist	TC
Liberale (2004)	BEL	n.d.	PET	n.d.	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC + USE
Sihvo (2004)	FIN	Prospec	PET	n.d.	Pac	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	TC + USE
Kato (2005)	JAP	n.d.	PET	Sim	Pac+Met	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	TC
Lowe (2005)	EUA	Prospec	PET	n.d.	Pac	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	TC + USE

Quadro 7 – Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (continuação)

Referência	País	Tipo de Estudo	Tipo Interv.	Recrut consec	Unidade de Análise	PO	Outros exames
van Westreenen (2005)	HOL	Prospec	PET	n.d.	Pac	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	PET c/ outro radiof
Yuan (2006)	CHI	Prospec	PET + PET-TC	Sim	Met	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Katsoulis (2007)	R.U.	Retrosp	PET	n.d.	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Little (2007)	EUA	n.d.	PET + PET-TC	n.d.	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Kato (2008)	JAP	Retrosp	PET + PET-TC	Sim	Pac+Met	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Sandha (2008)	CAN	Retrosp	PET + PET-TC	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC + USE
Schreurs (2008)	HOL	Retrosp	PET-TC	n.d.	Pac	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	Out
Hsu (2009)	TAI	Retrosp	PET-TC	n.d.	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Hu (2009)	CHI	Prospec	PET	Sim	Met	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Noble (2009)	R.U.	Prospec	PET-TC	n.d.	Pac	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	TC + USE
Okada (2009)	JAP	n.d.	PET-TC	Sim	Met	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Roedl (2009)	EUA	Retrosp	PET + PET-TC	n.d.	Pac+Met	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	Não
Shimizu (2009)	JAP	n.d.	PET-TC	n.d.	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC + USE
Choi (2010)	COR	Prospec	PET-TC	n.d.	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC + USE
Kumar (2011)	IND	n.d.	PET-TC	Sim	Pac	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	TC
Nakajo (2011)	JAP	Retrosp	PET-TC	n.d.	Pac+Met	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Tanabe (2011)	JAP	Retrosp	PET-TC	Sim	Met	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Vyas (2011)	R.U.	Retrosp	PET-TC	Sim	Pac	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	Não
Yu (2011)	CHI	Prospec	PET-TC	Sim	Met	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Cervino (2012)	ITA	Retrosp	PET-TC	n.d.	Pac	n.d.	TC + out
Han (2012)	CHI	Prospec	PET-TC	Sim	Met	cirurgia + hist/cit/pat	PET c/ out radiof

Quadro 7 – Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (conclusão)

Referência	País	Tipo de Estudo	Tipo Interv.	Recrut consec	Unidade de Análise	PO	Outros exames
Kim (2012)	COR	Retrosp	PET-TC	n.d.	Met	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Shen (2012)	CHI	n.d.	PET-TC	n.d.	Met	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Shum (2012)	TAI	Retrosp	PET-TC	n.d.	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Yano (2012)	JAP	Retrosp	PET-TC	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Yen (2012)	TAI	Retrosp	PET-TC	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	USE
Manabe (2013)	JAP	Retrosp	PET-TC	n.d.	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Cuellar (2014)	EUA	Retrosp	PET-TC	Sim	Pac	cirurgia + biópsia + seguimento clínico ou radiológico	Não
Ela Bella (2014)	CHI	Retrosp	PET-TC	n.d.	Met	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Lee (2014)	COR	Retrosp	PET-TC	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	Out
Purandare (2014)	IND	Retrosp	PET-TC	n.d.	Pac	exame imagem + biop/cirur/hist	Não
Sohda (2014)	JAP	Retrosp	PET-TC	n.d.	Met	cirurgia + hist/cit/pat	Out
Tan (2014)	CHI	n.d.	PET-TC	n.d.	Met	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Yamada (2014)	JAP	Retrosp	PET-TC	n.d.	Pac+Met	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Karashima (2015)	JAP	Retrosp	PET-TC	Sim	Pac+Met	cirurgia + hist/cit/pat	TC
Kim (2015)	COR	Retrosp	PET-TC	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Malik (2015)	IRL	n.d.	PET-TC	Sim	Pac	exame imagem + biop/cirur/hist	RM
Wang (2016)	CHI	Retrosp	PET-TC	n.d.	Met	cirurgia + hist/cit/pat	Não
Foley (2017)	R.U.	Retrosp	PET-TC	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC + USE
Goense (2017)	HOL	Retrosp	PET-TC	Sim	Pac	out	Out
Lehmann (2017)	SUI	Prospec	PET-TC	Sim	Pac	cirurgia + hist/cit/pat	TC + USE

Legenda: ALE – Alemanha; BEL – Bélgica; CAN – Canadá; CHI – China; COR – Coreia do Sul; EUA – Estados Unidos; FIN – Finlândia; HOL – Holanda; IND – Índia; IRL – Irlanda; ITA – Itália; JAP – Japão; R.U. – Reino Unido; SUI – Suíça; TAI – Taiwan; biop/cirur/hist – biópsia/cirurgia/citologia; c/ out radiof - com outros radiofármacos diferentes de ¹⁸F-FDG; hist/cit/pat - histologia/citologia/patologia; Met – Lesão/Linfonodo/Metástase; n.d. – não disponível; out – outro(s); PET-TC – tomografia de emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada; Pac+Met – paciente+lesão/linfonodo/metástase; PO – padrão-ouro; Prospec – prospectivo; Recrut consec – recrutamento consecutivo; Retrosp – retrospectivo; TC - tomografia computadorizada; USE – ultrassonografia endoscópica.

Fonte: A autora, 2018.

O número de estudos utilizando a tecnologia PET-TC, que integra as imagens das tecnologias PET e TC em um mesmo equipamento, foi 33 (54,1%), enquanto 23 estudos (37,7%) avaliaram apenas o equipamento PET simples e 5 estudos (8,2%) utilizaram ambos os tipos de equipamentos. Nenhum estudo incluído na revisão empregou os equipamentos de PET e TC utilizando-se de comparação das imagens lado a lado.

Os artigos incluídos foram publicados entre 1997 e 2017, 45,9% dos quais a partir de 2010 e 11,5% desde 2015. Como esperado, a maior parte dos estudos que utilizaram a tecnologia PET simples foram publicados em período anterior a 2005, com apenas cinco tendo sido publicados entre 2005 e 2009. Todos os estudos que avaliaram a PET-TC são posteriores a 2005, resultado condizente com o aumento do uso clínico da tecnologia integrada apenas a partir do início dos anos 2000. Todos os estudos que utilizaram ambas tecnologias foram publicados entre 2005 e 2009.

Todos os equipamentos utilizados, com exceção de 2 estudos onde não existe menção, foram fabricados por General Eletric (GE), Siemens, Philips ou Shimadzu, prevalecendo aqueles produzidos pela GE (36,1%).

Cerca de 75% dos estudos foram realizados ou possuem seus autores filiados a instituições no Japão, seguido de Estados Unidos, China, Coréia do Sul, Holanda e Reino Unido. É necessário salientar que a variável coletada para país de procedência do estudo foi, quando possível, referente ao locus de realização do mesmo. Entretanto, quando esta informação não se encontrava relatada no artigo, foi inferido que o mesmo correspondia ao país da instituição ao qual o autor principal era filiado. O número de publicações atribuído a cada país encontra-se detalhado na Tabela 11, na página subsequente.

Verifica-se a predominância de estudos oriundos da Ásia, com 52,5% do total das 61 publicações incluídas, e uma hipótese para tal preponderância reside nas altas taxas de incidência do câncer de esôfago na população desse continente. Estudos provenientes do continente americano corresponderam apenas a 16,4% das publicações, inexistindo trabalhos oriundos da América Latina, África ou Oceania.

Tabela 11 – Número, percentual e percentual cumulativo de publicações incluídas na revisão sistemática, por país de publicação

País	N	%	% cumulativo
Japão	12	19,67	19,67
EUA	9	14,75	34,43
China	8	13,11	47,54
Coréia do Sul	7	11,48	59,02
Holanda	5	8,20	67,21
Reino Unido	5	8,20	75,41
Bélgica	3	4,92	80,33
Taiwan	3	4,92	85,25
Alemanha	2	3,28	88,52
Índia	2	3,28	91,8
Canadá	1	1,64	93,44
Finlândia	1	1,64	95,08
Irlanda	1	1,64	96,72
Itália	1	1,64	98,36
Suíça	1	1,64	100
Total	61	100,00	

Legenda: EUA - Estados Unidos da América; N – número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

Estudos retrospectivos (31) preponderaram em relação aos demais, correspondendo à 50,8% do total. Em 19,7% dos estudos (12), não foi possível determinar o tipo de estudo. Verificou-se tendência de aumento dos estudos retrospectivos a partir de 2010, quando passou a corresponder a mais de 70% dos estudos publicados no período, sem que se consiga saber a razão para essa elevação.

Em relação à seleção dos pacientes, 52,4% informavam a entrada consecutiva dos pacientes. O quantitativo de trabalhos sem esta informação era elevado (29), e não diferia significativamente segundo o tipo de tecnologia PET.

Estudos que utilizavam apenas paciente como unidade de avaliação prevaleceram, com 36 estudos (59,0%), seguido por lesão/linfonodo/metástase com 15 estudos (24,6%). Estudos que apresentavam ambas unidades de análise concomitantemente corresponderam a 10 estudos (16,4%). Nenhum estudo abordou a unidade de análise exame ou *scan*, seja individualmente ou em combinação com as demais.

O padrão ouro mais utilizado pelos autores consistiu em cirurgia combinada à histopatologia ou citologia (41 estudos, 67,2% do total), cuja distribuição pode ser observada na Tabela 12. Cirurgia aliada à biópsia e/ou seguimento clínico ou radiológico foi utilizada em 14 estudos (23,0%), e exame de imagem aliada à biópsia e/ou cirurgia e/ou histologia em apenas 4 trabalhos (6,6%). Não foram identificadas alterações importantes no padrão ouro utilizado, quando estratificado por tipo de equipamento PET utilizado, ou tipo de estudo (retrospectivo x prospectivo).

Tabela 12 – Número de estudos incluídos na revisão sistemática, por padrão ouro utilizado, segundo tipo de intervenção PET e tipo de estudo

Padrão-ouro utilizado	Tipo de intervenção				Tipo de estudo			
	PET simples	PET-TC	PET + PET-TC	Total	Prospec	Retrosp	Sem info	Total
Cirur + hist/cit/patol	13	24	4	41	12	21	8	41
Cirur + biop + seguimento clínico ou radiológico	8	5	1	14	6	5	3	14
Exame imagem + biop/cirur/hist	2	2	0	4	0	3	1	4
Outras	0	1	0	1	0	1	0	1
Sem info	0	1	0	1	0	1	0	1
Total	23	33	5	61	18	31	12	61

Legenda: biop - biópsia; cirur - cirurgia; cit - citologia; hist - histologia; info – informação; PET - tomografia de emissão de pósitrons; PET-TC - tomografia de emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada; Prospec - prospectivo; Retrospec – retrospectivo.

Fonte: A autora, 2018.

A maioria dos estudos incluídos comparou a acurácia da tecnologia PET com a tomografia computadorizada, seja individualmente ou em conjunto com a USE ou outro exame (52,5% do total de estudos). Em 32,8% dos trabalhos não foi examinado qualquer comparador. Em alguns estudos, o foco da comparação centrava-se na PET em relação a radiofármaco alternativo ao ^{18}F -FDG (5,0%), usualmente ^{11}C -choline ou ^{18}F -Fluoro-3-deoxy-3-L-fluorothymidine (^{18}F -FLT).

Enquanto nos estudos que utilizaram a PET-TC prevaleceu a não comparação com nenhum outro exame de imagem (45,5%), quase metade dos trabalhos que examinaram a PET simples avaliou a acurácia da PET comparativamente à da TC (47,8%). No caso dos trabalhos que utilizaram ambos tipos de equipamentos, 60,0% deles não comparou a tecnologia com nenhuma outra. Houve redução na importância relativa dos estudos que comparavam a PET à

TC ao longo do tempo (de 66,7% na década de 90 para 14,3% no período pós 2015), em paralelo ao crescimento no número de estudos utilizando a tecnologia híbrida.

6.3 Principais características dos participantes dos estudos incluídos na revisão

As características dos participantes dos estudos, em termos de número de participantes, idade, sexo, número de pacientes por tipo histológico, localização do tumor e grau de diferenciação histológica encontram-se dispostos na Tabela 13.

Os estudos possuíam, em média, 68,6 pacientes, variando entre 10 e 258 pacientes; apenas 13 trabalhos (21,3%) envolveram 100 ou mais pacientes.

Informação sobre faixa etária e sexo dos participantes estavam usualmente disponíveis, estando ausentes apenas em 7 estudos. Os pacientes possuíam em média 62,2 anos (mínimo 21 e máximo 90 anos). A proporção média de homens em cada estudo foi de 81,9%. Em ambos os casos, essas médias guardam relação com distribuição etária e por sexo mais comum no câncer de esôfago.

O tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma de células escamosas. Diversos estudos eram dedicados a examinar a acurácia da PET em apenas um tipo histológico (23 trabalhos relacionados a carcinoma escamoso e seis à adenocarcinoma).

O número médio de pacientes por estudo foi maior nos estudos que utilizaram PET-TC (79,9 pacientes) ou PET + PET-TC (71,6 pacientes), *versus* 51,8 pacientes nos estudos com PET simples. Esses números podem guardar relação com o próprio progresso da tecnologia, cuja velocidade de aquisição e geração de imagem tende a ser mais elevada nos equipamentos híbridos, permitindo maior número de exames, bem como com a maior disseminação de uso da tecnologia de imagem nos sistemas de saúde. A proporção média de homens por estudo não apresentou variações de grande monta entre os três grupos (entre 79,3% e 83,2%), nem houve diferença significativa nas médias de idade entre os grupos.

Apenas 15 estudos (24,6%) reportaram informação sobre o grau de diferenciação do tumor de pacientes avaliados, em sua maioria estudos que

utilizaram PET-TC. Aqueles que traziam informações relatavam possuir, em média, mais pacientes com grau II de diferenciação (moderadamente diferenciado) ou III (pouco diferenciado).

Em relação à localização dos tumores, os estudos apresentaram mais pacientes com tumor na região do terço inferior ou distal, com número médio de pacientes por estudo de 30,5. Os estudos trouxeram, em média, 23,5 pacientes com tumores de terço médio, 13,2 pacientes com tumores de junção gastroesofágica e apenas 5,4 pacientes com tumores de terço superior.

Tabela 13 – Principais características dos participantes dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (continua)

Estudo (Ano)	Número de Pacientes			Média/Med* idade (min-max)	Tipo histológico			Localização do tumor			
	Total	M	H		Adeno	Scs	Outro	Sup	Médio	Inf	JGE
Block (1997)	58	16	42	62,4 (44-84)	34	22	2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Flanagan (1997)	36	6	30	(37-82)	24	12	0	0	8	28	0
Luketich (1997)	35	n.d.	n.d.	n.d.	25	9	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kole (1998)	26	4	22	60 (41 - 76)	21	4	1	0	0	13	13
Rankin (1998)	25	n.d.	n.d.	n.d.	19	6	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kobori (1999)	33	5	28	63,9 (50 - 81)	0	33	0	2	22	7	2
Choi (2000)	61	3	45	(46 - 77)	0	48	0	7	30	11	0
Flamen (2000)	74	n.d.	n.d.	n.d.	53	21	0	0	13	30	31
Lerut (2000)	42	7	35	58,5 (44 - 76)	32	10	0	0	6	21	15
Kim (2001)	53	3	50	61* (41 - 76)	0	50	0	8	26	16	0
Himeno (2002)	31	4	27	59,2 (43 - 79)	0	30	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Wren (2002)	24	0	24	65,9 (55 - 76)	15	7	2	0	5	19	0
Kneist (2003)	58	12	46	61	31	27	0	8	8	42	0
Yoon (2003)	81	3	78	63 (31 - 90)	0	81	0	7	42	32	0
Heeren (2004)	74	14	60	62 (21 - 78)	62	12	0	3	5	32	34
Imdahl (2004)	84	16	68	60 (25 - 89)	30	54	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Tabela 13 – Principais características dos participantes dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (continuação)

Estudo (Ano)	Número de Pacientes			Média/Med* idade (min-max)	Tipo histológico			Localização do tumor			
	Total	M	H		Adeno	ScC	Outro	Sup	Médio	Inf	JGE
Sihvo (2004)	55	13	42	n.d.	55	0	0	0	0	20	35
Liberale (2004)	58	11	47	60 (37 - 80)	26	31	1	6	22	30	0
Kato (2005)	149	n.d.	n.d.	63* (36 - 80)	7	134	8	28	75	46	0
Lowe (2005)	69	n.d.	n.d.	n.d.	62	7	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
van Westreenen (2005)	10	3	7	61* (48 - 75)	8	2	0	0	4	4	2
Yuan (2006)	45	13	32	57,5 (40 - 73)	0	45	0	4	28	13	0
Katsoulis (2007)	22	4	18	65* (43 - 79)	16	6	0	1	3	9	9
Little (2007)	58	n.d.	n.d.	n.d.	58	0	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kato (2008)	167	13	154	64,1 (41 - 70)	0	167	0	22	81	64	0
Sandha (2008)	29	5	24	68 (50 - 82)	26	3	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schreurs (2008)	61	10	51	63* (48 - 80)	50	11	0	8	0	40	13
Hsu (2009)	45	6	39	60* (39 - 83)	0	45	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hu (2009)	34	11	23	61,7 (37 - 72)	0	34	0	3	23	8	0
Noble (2009)	191	42	149	66*	133	49	9	3	37	105	46
Okada (2009)	18	4	14	68 (59 - 79)	1	17	0	2	11	4	1
Roedl (2009)	59	17	42	65	59	0	0	0	0	0	59

Tabela 13 – Principais características dos participantes dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (continuação)

Estudo (Ano)	Número de Pacientes			Média/Med* idade (min-max)	Tipo histológico			Localização do tumor			
	Total	M	H		Adeno	Scs	Outro	Sup	Médio	Inf	JGE
Shimizu (2009)	20	5	15	61* (47 - 75)	0	20	0	1	10	5	4
Choi (2010)	109	6	103	62,7	5	101	3	5	40	53	11
Kumar (2011)	28	6	22	57 (38 - 74)	9	19	0	0	16	12	0
Nakajo (2011)	32	2	30	65 (53 - 78)	0	32	0	2	18	17	0
Tanabe (2011)	102	12	90	64,9	0	102	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Vyas (2011)	104	13	91	63,7 (26 - 85)	104	0	0	6	18	80	0
Yu (2011)	16	2	14	56* (48 - 70)	0	16	0	0	9	7	0
Cervino (2012)	29	13	16	59 (38 - 74)	15	12	2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Han (2012)	22	9	13	60 (51 - 75)	0	22	0	3	10	9	0
Kim (2012)	17	1	16	66,1 (52 - 75)	0	17	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Shen (2012)	80	28	52	61,5 (43 - 85)	0	78	2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Shum (2012)	26	0	26	60,4 (42 - 72)	0	26	0	12	11	3	0
Yano (2012)	81	17	64	63 (44 - 75)	0	81	0	9	45	23	4
Yen (2012)	28	1	27	60* (43 - 88)	0	28	0	1	13	14	0
Manabe (2013)	156	31	125	61,4 (40 - 84)	0	156	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Tabela 13 – Principais características dos participantes dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (conclusão)

Estudo (Ano)	Número de Pacientes			Média/Med* idade (min-max)	Tipo histológico			Localização do tumor			
	Total	M	H		Adeno	Scs	Outro	Sup	Médio	Inf	JGE
Cuellar (2014)	79	n.d.	n.d.	n.d.	79	0	0	0	0	79	0
Ela Bella (2014)	59	15	44	63* (47 - 83)	0	59	0	5	37	17	0
Lee (2014)	15	0	15	68,1 (56 - 78)	0	15	0	2	8	4	1
Purandare (2014)	156	21	135	55,8 (24 - 86)	156	0	0	0	0	156	0
Sohda (2014)	42	5	37	65,9 (43 - 80)	0	42	0	4	22	16	0
Tan (2014)	115	44	71	57,9 (45 - 76)	4	108	3	20	72	23	0
Yamada (2014)	258	54	204	66* (41 - 86)	0	258	0	23	118	99	18
Karashima (2015)	67	8	59	n.d.	0	55	12	7	25	35	0
Kim (2015)	93	9	84	64* (32 - 88)	0	93	0	13	49	31	0
Malik (2015)	49	9	40	63 (43 - 81)	38	11	0	0	9	4	36
Wang (2016)	43	11	32	54,3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Foley (2017)	112	20	92	65* (24 - 78)	100	11	1	0	10	49	53
Goense (2017)	163	49	114	67,2	94	66	3	21	45	74	23
Lehmann (2017)	221	63	158	62*	221	0	0	0	0	0	133

Legenda: adeno - adenocarcinoma; H – homens; JGE – junção gastroesofágica; inf – terço inferior; M – mulheres; max – máximo; med – mediana; médio - terço médio; min – mínimo; n.d. – não disponível; scc – carcinoma de células escamosas; sup – terço superior;

Nota: * - mediana, quando média não foi informada.

Fonte: A autora, 2018.

6.4 Principais características dos procedimentos realizados nos estudos incluídos na revisão

As principais características dos procedimentos de imagem PET realizados nos estudos incluídos na revisão encontram-se listadas na Tabela 14, disposta mais à frente.

A extensão do exame PET foi informado em 53 artigos (86,9%). Nestes, todos os autores mencionavam exame de corpo inteiro ou captura de imagens da cabeça aos membros inferiores, cobrindo área suficiente do corpo dos pacientes de modo a minimizar a probabilidade de perda de alguma metástase à distância por captura da imagem em área insuficiente.

O tempo médio de jejum dos estudos foi de 343,3 minutos (5,72 horas), variando de 240 a 720 minutos. O intervalo médio entre a injeção do radiofármaco ^{18}F -FDG e o início da aquisição da imagem PET foi 56,6 minutos (variando de 30 a 90 minutos). Não foram observadas diferenças expressivas entre as médias conforme o tipo de equipamento utilizado pelos pesquisadores.

A dose média de FDG utilizada foi de 365,6 MBq (171-750 MBq), no caso dos estudos que informaram a dose do radiofármaco utilizando esta unidade de medida. No caso da unidade de medida mCi, a média obtida foi de 10,2 (6,0-20,0 mCi). Alguns estudos traziam a dose do radiofármaco proporcional ao peso dos pacientes; nesses casos, 4,87 MBq/Kg ou 0,18 mCi/kg foram utilizados em média nos estudos.

A maioria dos estudos informava ter utilizado correção de atenuação durante a execução do procedimento PET, independentemente do tipo de equipamento utilizado (68,9% do total). Entretanto, nos estudos com tecnologia PET-TC, há uma proporção considerável de manuscritos nos quais esta informação não estava disponível (39,4% do total deste tipo de estudo).

Tabela 14 – Principais características dos procedimentos de imagem PET nos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (continua)

Referência	Tempo Jejum	Intervalo injeção/scan	Média (min-max) Dose FDG	Critério de exame positivo	Número aval.	Observação entre aval.	Conhecimento resultado demais exames
Block (1997)	240	40	(10-15) mCi	Visual	2	Indep	Não
Flanagan (1997)	240	40	(370-555) MBq	Visual	2	S/ Indep	Não
Luketich (1997)	360	45	(6-8) mCi	Visual	n.d.	n.d.	n.d.
Kole (1998)	480	30	10 mCi	Visual	n.d.	n.d.	Não
Rankin (1998)	360	60	350 MBq	SUV	2	S/ Indep	Não
Kobori (1999)	n.d.	40	370 MBq	SUV	n.d.	n.d.	Não
Choi (2000)	360	45	370 MBq	Visual	2	S/ Indep	Não
Flamen (2000)	360	60	6,5 MBq/kg	Visual + SUV	n.d.	n.d.	Não
Lerut (2000)	360	60	6,5 MBq/kg	Visual	1	n.a.	Não
Kim (2001)	240	46	370 MBq	Visual	2	S/ Indep	Não
Himeno (2002)	360	45	260 MBq	Visual + SUV	2	n.d.	Sim
Wren (2002)	n.d.	30	(10-16) mCi	Visual	1	n.a.	Sim
Kneist (2003)	360	60	337 (278-369) MBq	Visual + SUV	2	Indep	Não
Yoon (2003)	360	45	370 MBq	Visual	1	n.a.	Não
Heeren (2004)	360	90	(400-580) MBq	Visual	2	n.d.	Não
Imdahl (2004)	720	90	5 MBq/kg	Visual	2	Indep	Não
Liberale (2004)	480	60	6,5 MBq/kg	Visual	1	n.a.	Sim
Sihvo (2004)	360	50	370 MBq	Visual	n.d.	n.d.	n.d.
Kato (2005)	240	40	(275-370) MBq	Visual + SUV	2	n.d.	n.d.
Lowe (2005)	n.d.	60	(555-740) MBq	Visual	2	Indep	Não
van Westreenen (2005)	360	90	368 (250-750) MBq	SUV	2	Indep	Não
Yuan (2006)	360	60	370 MBq	Visual	3	S/ Indep	Não
Katsoulis (2007)	n.d.	60	6 MBq/kg	n.d.	2	S/ Indep	Sim
Little (2007)	360	45	15 (15-20) mCi	SUV	1	n.a.	n.d.

Tabela 14 – Principais características dos procedimentos de imagem PET nos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (continuação)

Referência	Tempo Jejum	Intervalo injeção/scan	Média (min-max) Dose FDG	Critério de exame positivo	Número aval.	Observação entre aval.	Conhecimento resultado demais exames
Kato (2008)	240	40	n.d.	Visual + SUV	2	n.d.	n.d.
Sandha (2008)	360	45	5,2 MBq/kg	n.d.	1	n.a.	Sim
Schreurs (2008)	240	90	(400-580) MBq	Visual	2	Indep	n.d.
Hsu (2009)	360	45	370 MBq	SUV	2	Indep	n.d.
Hu (2009)	240	65	370 MBq	SUV	2	Indep	Sim
Noble (2009)	360	45	400 MBq	Visual	n.d.	S/ Indep	n.d.
Okada (2009)	240	60	3,0 MBq/kg	Visual + SUV	2	S/ Indep	Não
Roedl (2009)	360	60	555 MBq	Visual	2	Indep	n.d.
Shimizu (2009)	240	60	n.d.	Visual	n.d.	Indep	n.d.
Choi (2010)	360	60	(555-740) MBq	Visual + SUV	n.d.	n.d.	n.d.
Kumar (2011)	360	45	(10-15) mCi	Visual	2	n.d.	Não
Nakajo (2011)	300	60	3,7 MBq/kg	Visual + SUV	3	Indep	n.d.
Tanabe (2011)	300	90	3,7 MBq/kg	SUV	n.d.	n.d.	n.d.
Vyas (2011)	360	60	(555-740) MBq	Visual	2	n.d.	Sim
Yu (2011)	360	60	7,4 MBq/kg	Visual + SUV	2	n.d.	Não
Cervino (2012)	360	60	3 MBq/kg	Visual + SUV	n.d.	n.d.	n.d.
Han (2012)	360	60	(300-400) MBq	Visual + SUV	n.d.	n.d.	n.d.
Kim (2012)	480	60	5,6 MBq/kg	Visual	1	n.a.	Não
Shen (2012)	360	40	5,5 MBq/kg	Visual + SUV	3	n.d.	n.d.
Shum (2012)	240	45	370 MBq	Visual + SUV	2	Indep	Não
Yano (2012)	300	60	3,5 MBq/kg	SUV	n.d.	n.d.	n.d.
Yen (2012)	360	45	370 MBq	SUV	3	Indep	Não
Manabe (2013)	240	60	241,3 (171-311) MBq	Visual + SUV	2	S/ Indep	n.d.
Cuellar (2014)	360	60	(333-629) MBq	SUV	1	n.a.	Não

Tabela 14 – Principais características dos procedimentos de imagem PET nos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago (conclusão)

Referência	Tempo Jejum	Intervalo injeção/scan	Média (min-max) Dose FDG	Critério de exame positivo	Número aval.	Observação entre aval.	Conhecimento resultado demais exames
Ela Bella (2014)	360	60	n.d.	SUV	n.d.	Indep	n.d.
Lee (2014)	n.d.	60	3,7 MBq/kg	SUV	2	S/ Indep	n.d.
Sohda (2014)	360	60	(5-6) MBq/kg	Visual + SUV	2	n.d.	n.d.
Tan (2014)	360	40	(10-15) mCi	Visual + SUV	3	Indep	Não
Yamada (2014)	240	60	n.d.	Visual + SUV	1	n.a.	n.d.
Karashima (2015)	360	60	370 MBq	Visual	n.d.	n.d.	n.d.
Kim (2015)	360	60	0,2 mCi/kg	SUV	2	Indep	Não
Malik (2015)	360	60	(330-400) MBq	Visual + SUV	1	n.a.	n.d.
Wang (2016)	360	60	4,4 MBq/kg	SUV	3	S/ Indep	n.d.
Foley (2017)	360	90	4 MBq/kg	Visual	n.d.	n.d.	n.d.
Goense (2017)	360	60	2 MBq/kg	Visual	n.d.	n.d.	Sim
Lehmann (2017)	n.d.	n.d.	n.d.	Visual	n.d.	n.d.	n.d.

Legenda: aval. – avaliadores; Comp. Vis. – comparação visual; FDG – 18F-fluorodeoxyglicose; Indep – independente; MBq – megabequerel; mCi – millicuries; n.a. – não se aplica; n.d. – sem informação; S/ Indep – sem independência - SUV – standardized uptake value.

Fonte: A autora, 2018.

Em relação ao critério de positividade para o exame, 42,6% dos estudos (26) adotou a comparação visual, ou seja, o exame era considerado positivo pelo(s) avaliador(es) das imagens caso a intensidade de captação de FDG em determinado ponto fosse comparativamente maior do que a das regiões ao redor. Os resultados apresentados na Tabela 15 mostram que, enquanto os estudos que utilizaram a PET simples, em geral de publicação mais antiga, tem uma maior predominância deste tipo de critério para exame positivo (14 dos 23 estudos, 60,9%), os estudos que utilizam PET-TC possuíam distribuição uniforme entre os tipos de critério de positividade, com 30,3% destes estudos utilizando comparação visual, o mesmo percentual utilizando SUV e 39,4% utilizando critérios visuais e quantitativos conjuntamente.

Tabela 15 – Número de estudos incluídos na revisão sistemática da PET *scan* no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, por linha de equipamento PET utilizado e critério de exame positivo

Critério de exame positivo	Tipo de intervenção			Total
	PET simples	PET-TC	PET + PET-TC	
Comparação Visual	14	10	2	26
SUV	4	10	1	15
Visual + SUV	4	13	1	18
Sem informação	1	0	1	2
Total	23	33	5	61

Fonte: A autora, 2018.

Apesar de 33 estudos terem informado a utilização de critério quantitativo para determinar exame PET como positivo, apenas 16 deles relatavam algum limiar de *Standardized Uptake Value* (SUV) para que o exame fosse considerado positivo. Nestes, o SUV informado variava entre 2,0 e 2,5, com 12 estudos (19,7%) referindo como ponto de corte valores de 2,5. Cabe ainda mencionar que alguns trabalhos que não informavam um valor prévio de SUV tinham como seu objetivo (ou um de seus objetivos), definir o ponto de corte de SUV que correspondia à melhor acurácia.

Para a análise dos procedimentos PET, 44,3% dos estudos utilizou dois avaliadores, porém, em 18 estudos (29,5%) o número de avaliadores não é informado com exatidão. De maneira similar, a informação sobre a independência entre avaliadores não é reportada em 24 estudos; em 26,2% daqueles onde esta

informação está disponível, a avaliação dos exames foi realizada de maneira independente.

Informação em relação ao conhecimento do resultado dos demais exames não estava disponível em 45,9% dos artigos, sendo ainda maior nos estudos que examinaram a acurácia do PET-TC (66,7%). Naqueles em que é possível obter tal informação, a maior parte sinalizava para o desconhecimento dos resultados de outros testes pelos avaliadores ao realizar as análises das imagens da PET (41,0%).

6.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

O instrumento de avaliação da qualidade metodológica QUADAS-2 foi aplicado a cada estudo para examinar o potencial risco de viés e preocupações relativas à aplicabilidade à pergunta de revisão nas suas quatro dimensões: seleção de pacientes, teste-índice, padrão-ouro e fluxo e momento, totalizando sete itens (a dimensão fluxo e momento é avaliada apenas para o risco de viés). A Tabela 16 apresenta os resultados dessa avaliação da qualidade metodológica.

Apenas 10 estudos atenderam a todos os sete critérios do instrumento de avaliação (16,4%), ou seja, foram classificados como possuindo baixo risco de viés e baixa preocupação quanto à aplicabilidade em todos os itens. Trinta e oito estudos (62,3%) foram avaliados como tendo baixo risco de viés ou baixa preocupação quanto à aplicabilidade em 50% ou mais dos critérios, e 27 deles (44,2%) foram avaliados como de baixo risco/preocupação em mais de 70% dos critérios. Em média, os estudos foram classificados como tendo baixo risco de viés ou baixa preocupação relacionada à aplicabilidade à pergunta de revisão em 59% dos itens avaliados (mediana de 57%). Por outro lado, 50% ou mais itens de avaliação foram classificados como sendo alto risco de viés ou alta preocupação em termos de aplicabilidade à pergunta de revisão em 11 estudos (18,0%).

Tabela 16 – Avaliação da Qualidade dos artigos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, segundo checklist QUADAS-2 (continua)

Estudo	Risco de viés				Preocupações quanto à aplicabilidade		
	Seleção de Pacientes	Teste Índice	Padrão Ouro	Fluxo e Tempo	Seleção de Pacientes	Teste Índice	Padrão Ouro
Block et al (1997)	?	😊	😞	😞	😊	😊	😞
Flanagan et al (1997)	😊	?	?	😊	😊	?	😞
Luketich et al (1997)	?	😞	😞	😞	😞	😞	?
Kole et al (1998)	😊	😊	?	?	😊	😊	?
Rankin et al (1998)	😞	?	😞	😞	?	😞	😞
Kobori et al (1999)	😞	?	?	?	😊	😞	😊
Choi et al (2000)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Flamen et al (2000)	😊	😊	😊	😊	?	😊	😊
Lerut et al (2000)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Kim et al (2001)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Himeno et al (2002)	?	😞	?	😞	😊	😊	😊
Wren et al (2002)	?	?	😞	😞	😊	?	😞
Kneist et al (2003)	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Yoon et al (2003)	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞
Heeren et al (2004)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Imdahl et al (2004)	😞	😊	😞	😞	😊	?	😞
Liberale et al (2004)	?	😞	?	😊	😊	😞	😞
Sihvo et al (2004)	?	?	😊	?	😊	?	😊
Kato et al (2005)	😊	😞	?	😞	😊	😞	😞
Lowe et al (2005)	?	😊	?	😞	😞	😊	😊
van Westreenen et al (2005)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Yuan et al (2006)	😞	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Katsoulis et al (2007)	😞	?	😞	😞	😊	😞	😞
Little et al (2007)	😞	?	😊	😞	😞	?	😊
Kato et al (2008)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Sandha et al (2008)	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞
Schreurs et al (2008)	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Hsu et al (2009)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Hu et al (2009)	😊	😞	😞	😊	😊	😊	😊
Noble et al (2009)	?	?	?	😊	😊	😊	?
Okada et al (2009)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Roedl et al (2009)	😊	?	?	😞	😊	😊	😊
Shimizu et al (2009)	?	😞	😊	😊	😊	😞	😊
Choi et al (2010)	😊	😞	😊	😊	😞	😞	😊
Kumar et al (2011)	😞	😊	?	?	😞	😊	?

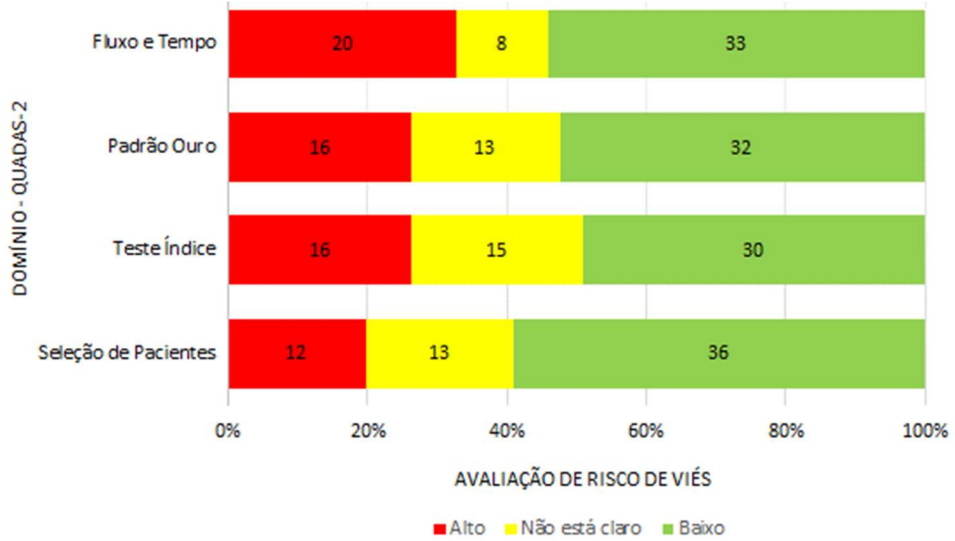
Tabela 16 – Avaliação da Qualidade dos artigos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, segundo checklist QUADAS-2 (conclusão)

Estudo	Risco de viés				Preocupações quanto à aplicabilidade		
	Seleção de Pacientes	Teste Índice	Padrão Ouro	Fluxo e Tempo	Seleção de Pacientes	Teste Índice	Padrão Ouro
Nakajo et al (2011)	😊	😊	😊	?	😊	😊	😊
Tanabe et al (2011)	😊	😞	😊	?	😊	?	😊
Vyas et al (2011)	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞
Yu et al (2011)	😞	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Cervino et al (2012)	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞
Han et al (2012)	😊	?	😊	😊	😊	😊	😊
Kim et al (2012)	😊	😊	?	😊	?	😊	?
Shen et al (2012)	😞	?	😊	😊	😞	😊	😊
Shum et al (2012)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Yano et al (2012)	😊	😊	😊	😊	😞	?	😊
Yen et al (2012)	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Manabe et al (2013)	😊	?	😊	😊	😊	😊	😊
Cuellar et al (2014)	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😊
Ela Bella et al (2014)	😊	😞	😊	?	😊	😞	😊
Lee et al (2014)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Purandare et al (2014)	😊	?	?	😞	😊	😞	😊
Sohda et al (2014)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Tan et al (2014)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Yamada et al (2014)	😊	😞	😊	😊	😊	?	😊
Karashima et al (2015)	😊	?	?	😊	😊	😞	😊
Kim et al (2015)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Malik et al (2015)	😊	😞	😞	😊	😊	😊	😊
Wang et al (2016)	😞	😞	😊	😞	?	😞	😊
Foley et al (2017)	😊	😞	😞	😊	😊	😞	😞
Goense et al (2017)	😊	😞	😞	😞	😊	😞	😞
Lehmann et al (2017)	?	?	😞	?	😞	😞	😞

Fonte: A autora, 2018.

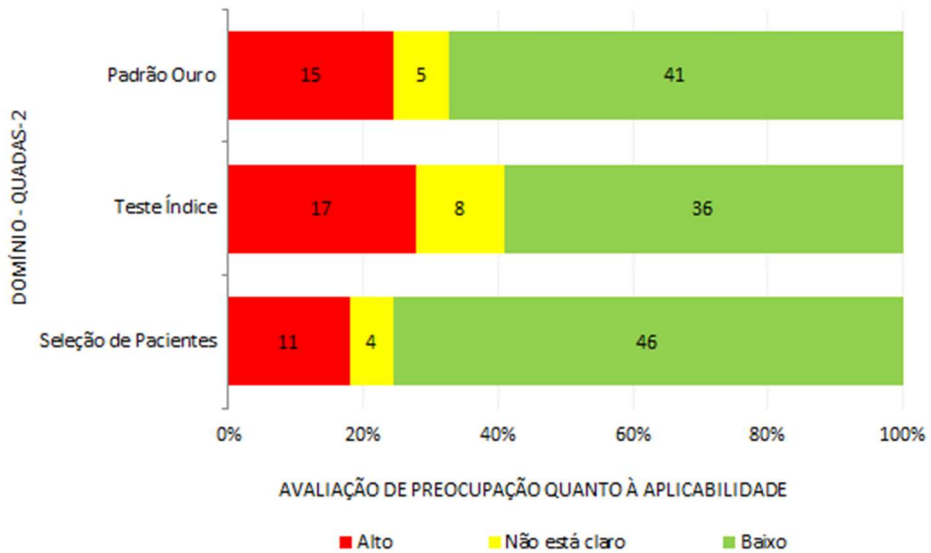
A Figura 5, disposta na sequência, apresenta a distribuição do número de estudos em termos de risco de viés, para cada dimensão avaliada, para todos os estudos incluídos na revisão. A Figura 6, por outro lado, apresenta a distribuição do número de estudos em termos de preocupação quanto à aplicabilidade do estudo à pergunta de revisão, para cada dimensão avaliada.

Figura 5 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, por dimensão avaliada



Fonte: A autora, 2018.

Figura 6 – Avaliação da preocupação em termos de aplicabilidade à pergunta de revisão dos estudos incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, por dimensão avaliada



Fonte: A autora, 2018.

Em geral, os estudos tiveram bom desempenho em termos do risco de vieses em todas as quatro dimensões do QUADAS-2. O desempenho mais baixo foi observado na dimensão “teste-índice”, onde os estudos foram classificados como possuindo baixo risco de viés em 49% dos estudos e 26% como possuindo alto risco

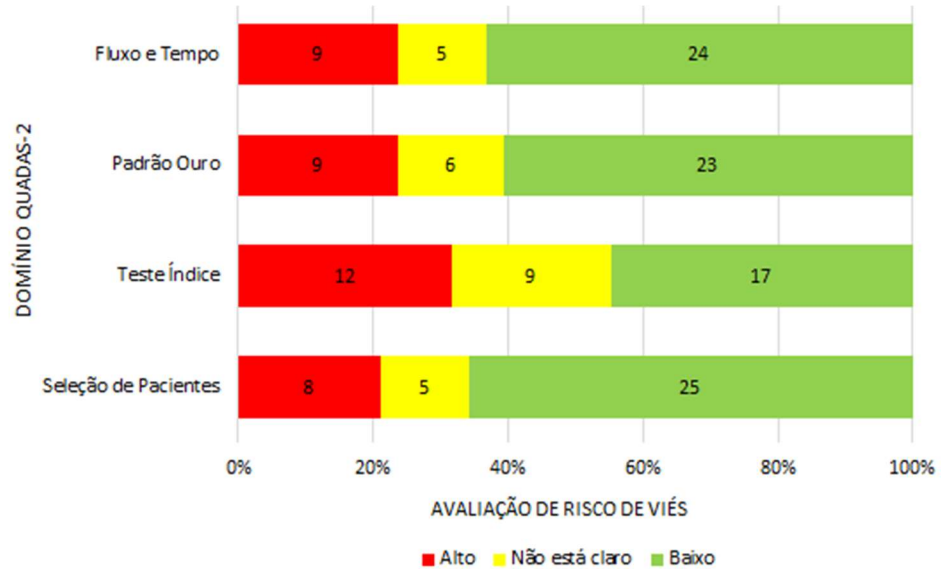
de viés. Por outro lado, o melhor desempenho foi observado na dimensão “seleção de pacientes”, onde 59% dos estudos foram avaliados como possuindo baixo risco de viés e 20% como possuindo alto risco de viés. A dimensão “fluxo e tempo”, apesar de ter 54% dos estudos avaliados como tendo baixo risco de viés, foi a que apresentou maior percentual de estudos avaliados como tendo alto risco de viés: 32%.

Em relação à aplicabilidade dos estudos à pergunta de revisão, bom desempenho foi observado, com 75%, 59% e 67% dos estudos sendo considerado como tendo baixa preocupação em relação à aplicabilidade para, respectivamente, “seleção de pacientes”, “teste índice” e “padrão-ouro”. O desempenho dos estudos foi relativamente pior na dimensão “teste índice”, onde além da menor proporção de estudos avaliados como tendo baixa preocupação quanto à aplicabilidade, também verificou-se a maior proporção de estudos avaliados com alta preocupação quanto à aplicabilidade à pergunta de revisão (28%). De maneira semelhante, a dimensão “seleção de pacientes” foi a que apresentou menor proporção de estudos avaliados como de alta preocupação quanto à aplicabilidade (18%).

Quando analisados separadamente os estudos que avaliaram a PET-TC, seja sozinha ou em comparação à PET simples, que continha em geral publicações mais recentes, este grupo apresenta tendência semelhante à totalidade de estudos. Estudos neste subgrupo foram em geral melhores (Figura 7, na próxima página), com exceção da dimensão “teste índice”, que a menor proporção de estudos com baixo risco de viés e a maior proporção com alto risco de viés (45% e 32%, respectivamente). Por outro lado, a dimensão “seleção de pacientes” apresentou melhor desempenho das quatro dimensões, com 66% dos estudos foram classificados com baixo risco de viés, e 21% com alto risco de viés.

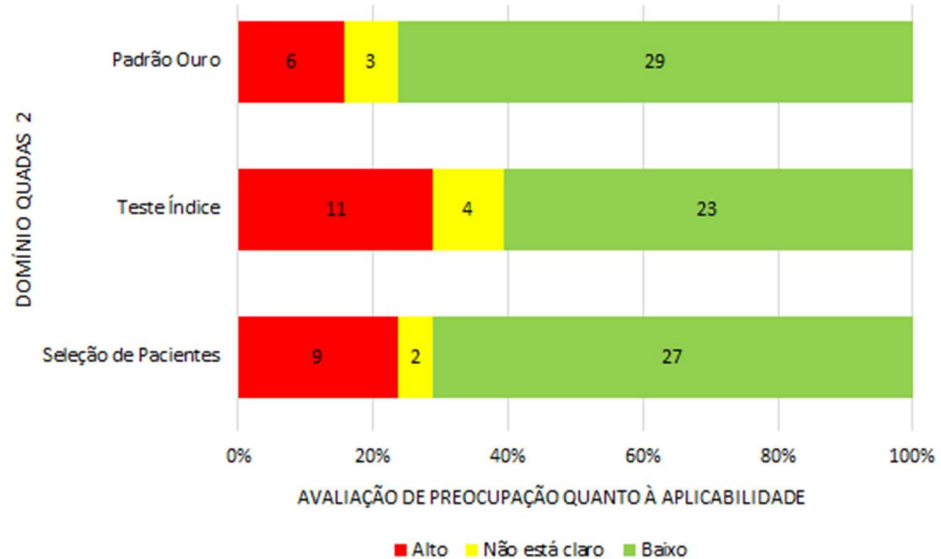
Em termos de aplicabilidade, os estudos que avaliaram a tecnologia PET-TC também obtiveram bom desempenho (Figura 8, também na próxima página), contudo, a dimensão “padrão-ouro” teve o melhor desempenho dentre as três avaliadas, com 76% dos estudos com baixa preocupação quanto a aplicabilidade à pergunta de revisão, e apenas 16% dos artigos classificados como com alta preocupação. Por sua vez, a dimensão “teste-índice” também foi a de desempenho mais baixo, com 61% e 29% dos estudos classificados com baixa e alta preocupações quanto a aplicabilidade, respectivamente.

Figura 7 – Avaliação do risco de viés dos estudos que avaliaram a PET-TC incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, por dimensão avaliada



Fonte: A autora, 2018.

Figura 8 – Avaliação da preocupação em termos de aplicabilidade à pergunta de revisão dos estudos que avaliaram a PET-TC incluídos na revisão sistemática da PET scan no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago, por dimensão avaliada



Fonte: A autora, 2018.

6.6 Acurácia da PET scan no estadiamento de doença ganglionar regional (*status N*)

Os resultados da acurácia da PET encontram-se subdivididos por foco do estadiamento do câncer de esôfago, qual seja, estadiamento ganglionar regional (seção 6.6) e metástases distantes (seção 6.7).

São apresentados separadamente os resultados por unidade de análise paciente e lesão. E, em cada unidade de análise, os resultados são apresentados para todos os pacientes (ou seja, independente do tipo histológico), com uso apenas do equipamento de PET-TC e para ambos equipamentos. As análises de subgrupos por tipo histológico são apresentadas na sequência.

Os resultados para estudos que utilizaram PET simples encontram-se no Apêndice J, sendo alocados desta maneira por serem realizados com tecnologia mais antiga, com aparelhos não mais disponíveis para venda, e seus resultados encontrarem-se incorporados nas avaliações que consideram a tecnologia independente do tipo de aparelho utilizado. O estudo de Cervino e colaboradores (2012), trouxe dados apenas para estadiamento global dos pacientes (*status N e M em conjunto*), sem especificar dados em separado para estadiamento ganglionar regional ou doença metastática à distância, impedindo a sua inclusão nas metanálises para PET-TC ou independente da tecnologia PET utilizada empreendidas nesta seção e na seção 6.7.

6.6.1 Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente

Trinta e cinco estudos trouxeram dados para a avaliação ganglionar regional (*status N*) com base na unidade de análise paciente. O Quadro 8 apresenta os estudos utilizados na avaliação quantitativa dos dados de acurácia para cada tipo de equipamento utilizado. O estudo de Rankin e colaboradores (1998), apesar de trazer dados para estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente, os apresenta apenas de forma estratificada por região ganglionar, impedindo a sua

inclusão nas metanálises para PET simples (Apêndice J) e independente da tecnologia PET utilizada.

Quadro 8 – Estudos utilizados nas metanálises de acurácia do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional (*status* N) e unidade de análise paciente, segundo tipo de equipamento utilizado

Grupo	Número de estudos	Referências
PET-TC	19	Kato et al. (2008); Schreurs et al. (2008); Hsu et al. (2009); Shimizu et al. (2009); Choi et al. (2010); Nakajo et al. (2011); Shum et al. (2012); Yano et al. (2012); Yen et al. (2012); Manabe et al. (2013); Cuellar et al. (2014); Lee et al. (2014); Yamada et al. (2014); Karashima et al. (2015); Kim et al. (2015); Malik et al. (2015); Foley et al. (2017); Goense et al. (2017); Lehmann et al. (2017).
Todos os tipos de equipamentos	35	Flanagan et al. (1997); Luketich et al. (1997); Kole et al. (1998); Choi et al. (2000); Lerut et al. (2000); Wren et al. (2002); Yoon et al. (2003); Heeren et al. (2004); Liberale et al. (2004); Sihvo et al. (2004); Kato et al. (2005); Lowe et al. (2005); van Westreenen et al. (2005); Katsoulis et al. (2007); Little et al. (2007); Kato et al. (2008); Sandha et al. (2008); Schreurs et al. (2008); Hsu et al. (2009); Shimizu et al. (2009); Choi et al. (2010); Nakajo et al. (2011); Shum et al. (2012); Yano et al. (2012); Yen et al. (2012); Manabe et al. (2013); Cuellar et al. (2014); Lee et al. (2014); Yamada et al. (2014); Karashima et al. (2015); Kim et al. (2015); Malik et al. (2015); Foley et al. (2017); Goense et al. (2017); Lehmann et al. (2017).

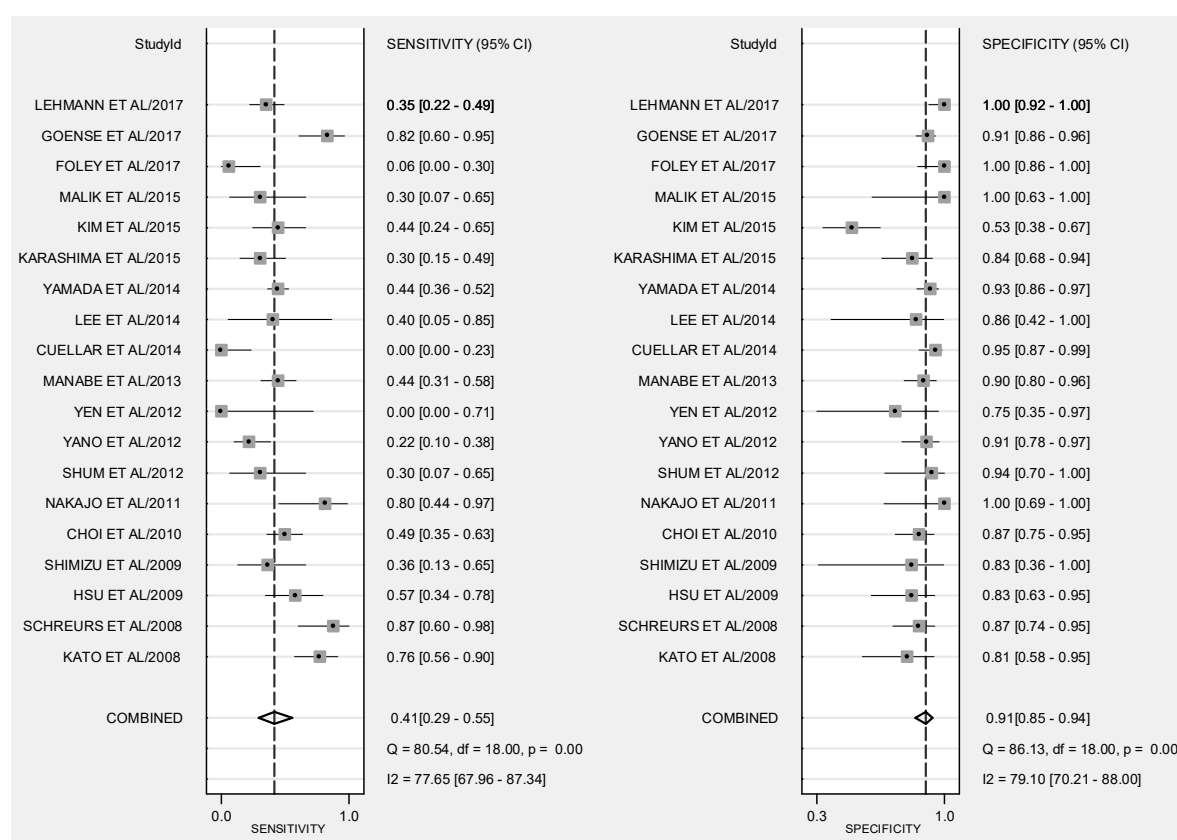
Fonte: A autora, 2018.

6.6.1.1 Acurácia do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente nos estudos que utilizaram equipamento PET-TC e independente do tipo histológico

Na análise apresentada nesta seção, estão incluídos estudos que utilizaram apenas equipamento PET-TC ou que, no caso de terem utilizado ambos tipos de equipamentos, traziam dados para equipamento PET-TC em separado. A partir deste critério de seleção, os estudos de Little e colaboradores (2007) e Sandha e colaboradores (2008) foram excluídos da análise realizada por não trazerem dados em separado para a PET-TC, apesar de terem utilizado ambas tecnologias PET em seus estudos.

Dezenove estudos traziam dados para a unidade de análise paciente, independente do tipo histológico, com 1.359 pacientes, sendo 586 doentes e 773 não doentes. As medidas combinadas apontaram para sensibilidade sumária de 41% (IC 95% 29%–55%) e especificidade de 91% (IC 95% 85%–94%), apresentadas na Figura 9, na sequência, juntamente com as medidas individuais de estudo.

Figura 9 – Gráfico de Forest relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



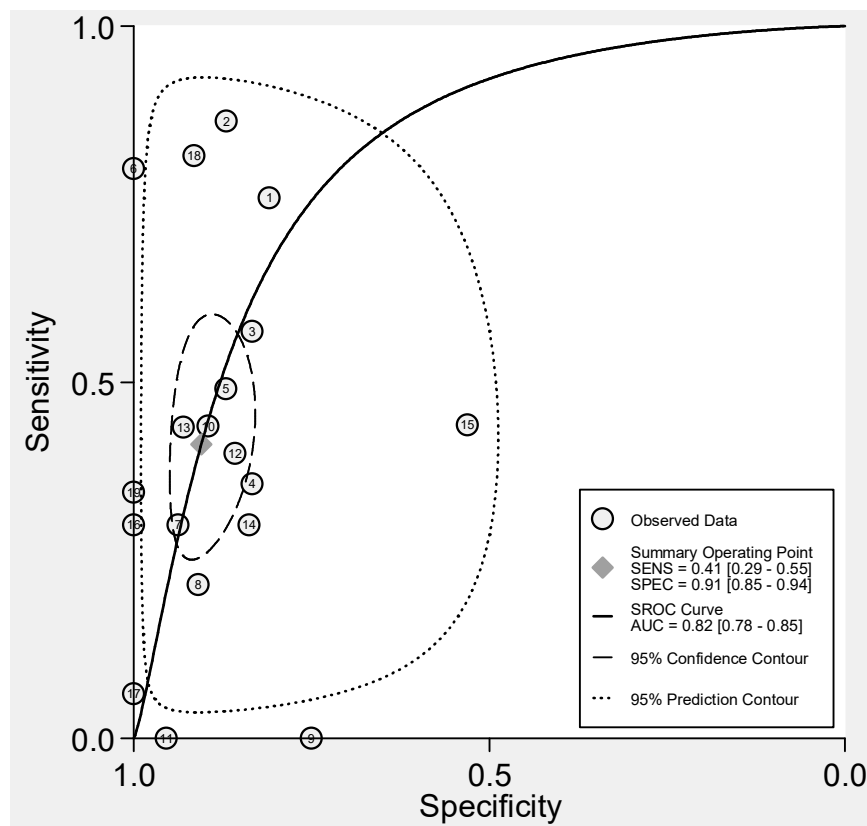
Fonte: A autora, 2018.

Chamam a atenção os estudos de Yen e colaboradores (2012) e Cuellar e colaboradores (2014), que apresentam sensibilidade de 0%, e o estudo de Foley e colaboradores (2017), com sensibilidade de 6%. Estes trabalhos podem estar contribuindo significativamente para a baixa sensibilidade observada nesta análise, hipótese testada em análise de sensibilidade empreendida e cujos resultados são apresentados mais à frente. Apenas o estudo de Kim e colaboradores (2015) parece

diferir dos demais nos resultados observados para a especificidade, com valor para esta medida de 53%.

A área sob a curva indica uma acurácia de 82% (IC 95% 78%–85%), valor considerado moderado para acurácia (Figura 10). A probabilidade de doença pré-teste foi de 43%. Foram apresentadas adicionalmente estimativas para razão de verossimilhança positiva de 4,3 (IC 95% 2,7–7,0), verossimilhança negativa de 0,65 (IC 95% 0,52–0,81) e razão de chances diagnóstica de 7 (IC 95% 4–13). As estimativas para verossimilhança apontam para baixo valor informacional do teste, enquanto o valor para a razão de chances diagnóstica, que corresponde a quantas vezes maior é a chance de o teste ser positivo em um indivíduo doente do que em um não doente, também aponta para uma baixa performance discriminatória do teste (DWAMENA; 2007).

Figura 10 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Avaliação da heterogeneidade a partir das estatísticas chi-quadrado e I^2 apontam para a ocorrência de heterogeneidade substancial, com $Q=44,332$ ($p=0,000$) e $I^2=95\%$ (IC 95% 92%–99%). Estes resultados sugerem que 95% da variação nos resultados seriam atribuídos mais à heterogeneidade entre os estudos do que ao acaso.

A partir da constatação da presença de heterogeneidade significativa nos resultados deste grupo de estudos, optou-se pela realização de análise por metaregressão, de modo a explorar suas possíveis fontes. Utilizou-se como co-variáveis neste modelo o tipo de estudo (e1), critério de exame positivo (p10), conhecimento do resultado dos demais exames (p13), e padrão-ouro utilizado (e4). Tabela 17 e Figura 11 apresentam os resultados da metaregressão para a análise de cada covariável selecionada nos resultados de sensibilidade e especificidade em separado, e a Tabela 18 apresenta resultados para análise em conjunto sobre as medidas de heterogeneidade (chi-quadrado e I^2). Apesar dos resultados apontarem para pouca influência das co-variáveis sobre sensibilidade e especificidade em separados, as variáveis tipo de estudo e conhecimento dos resultados dos outros exames parecem ser potenciais fontes de heterogeneidade, apresentando indícios de heterogeneidade substancial ($p<0,1$ e $I^2>50\%$).

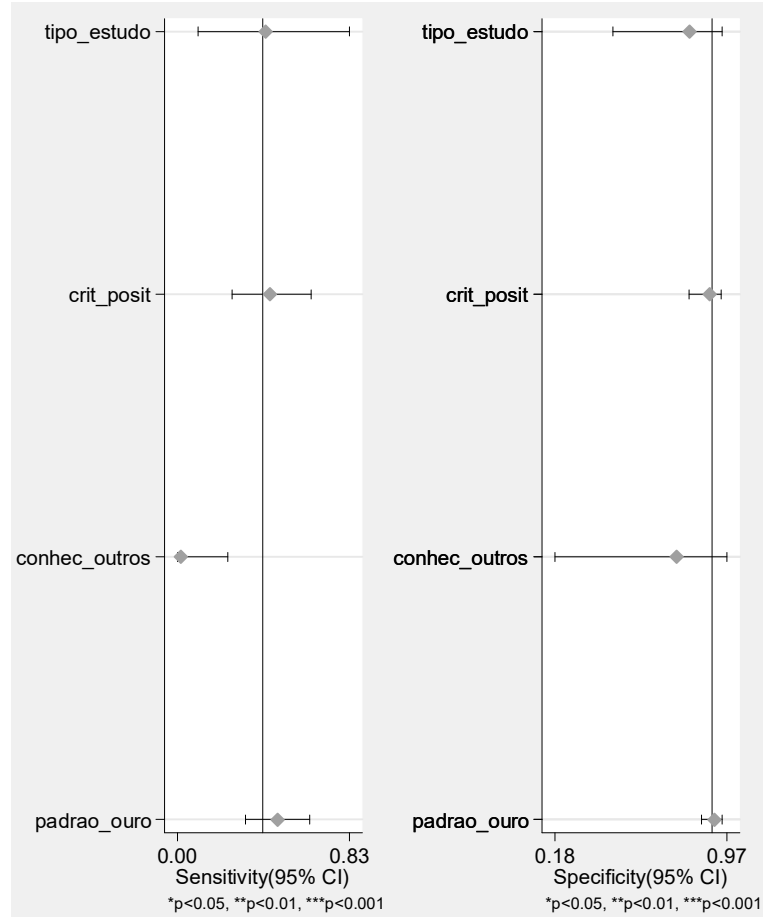
Tabela 17 – Resultado da análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	19	0,43 (0,10–0,83)	0,98	0,80 (0,45–0,95)	0,33
Critério de exame positivo	19	0,45 (0,26–0,65)	0,77	0,89 (0,80–0,95)	0,80
Conhecimento demais exames	19	0,02 (0,00–0,24)	0,05	0,74 (0,18–0,97)	0,59
Padrão-ouro utilizado	19	0,48 (0,33–0,64)	0,53	0,92 (0,86–0,95)	0,73

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

Figura 11 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 18 – Resultado da análise por metaregressão para modelo conjunto, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	13,84	0,00	86	70	100
Critério de exame positivo	0,29	0,87	0	0	100
Conhecimento demais exames	156,03	0,00	99	98	99
Padrão-ouro utilizado	3,15	0,21	37	0	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

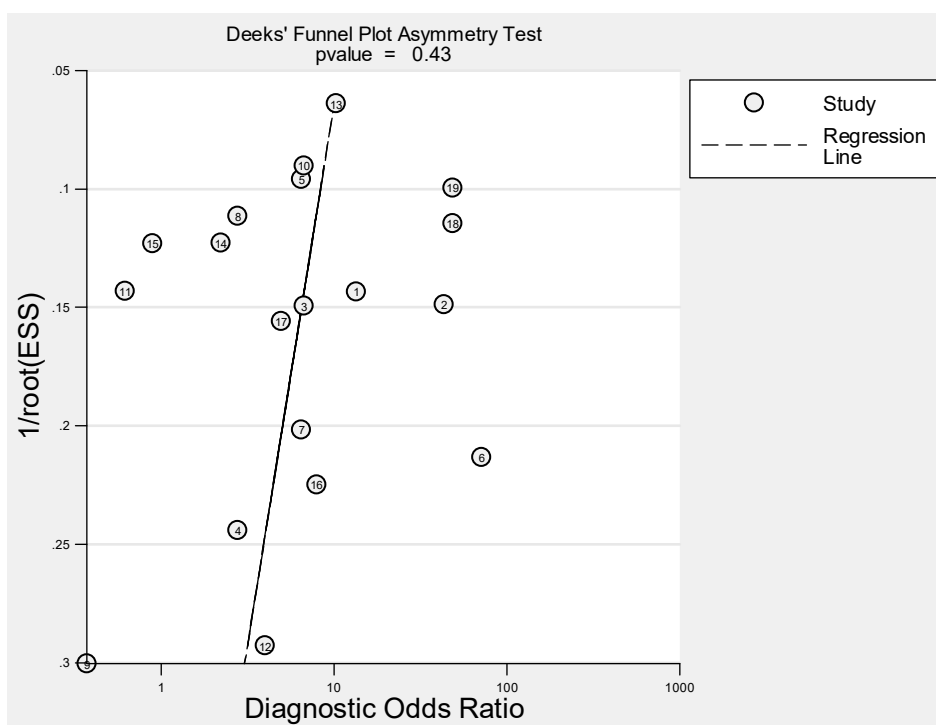
Nesta análise de acurácia, não foi possível detectar a existência de viés de publicação, a partir de avaliação visual e valor do teste de assimetria de Deeks ($p=0,43$) (Tabela 19 e Figura 12).

Tabela 19 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	-5,040735	6,188893	-0,81	0,427	-18,09816	8,016688
intercepto	2,625418	0,7781368	3,37	0,004	0,9836932	4,267144

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.
Fonte: A autora, 2018.

Figura 12 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

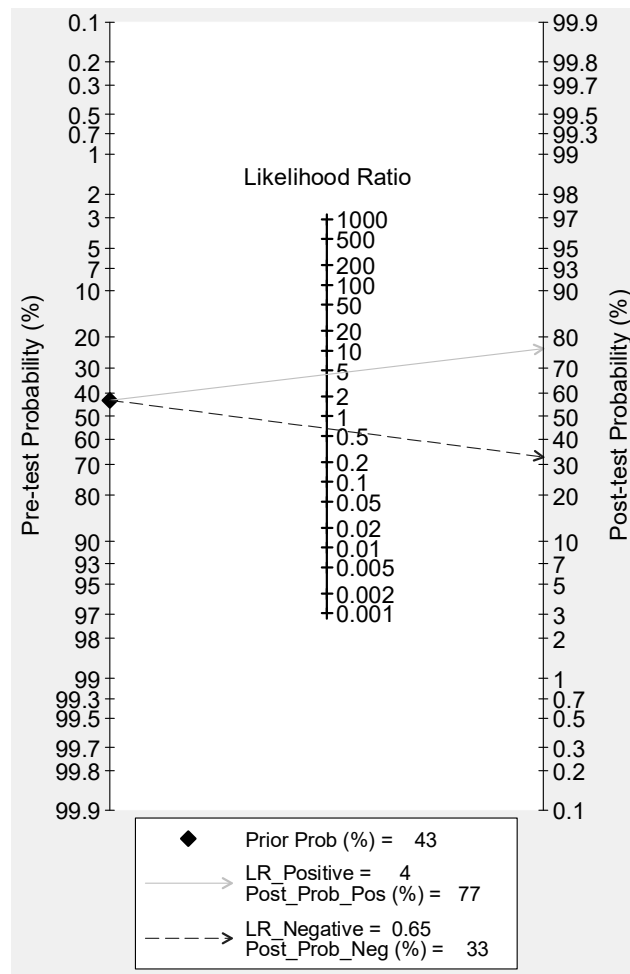


Fonte: A autora, 2018.

Para obter a probabilidade pós-teste de doença, foi utilizado o gráfico de Fagan, que simula um ambiente onde a prevalência de doença corresponde à

probabilidade pré-teste (43%). Deste modo, a probabilidade de um indivíduo com a doença ser detectado pela PET-TC era de 77%, enquanto a probabilidade de um doente não ser detectado pela PET era de 33% (Figura 13).

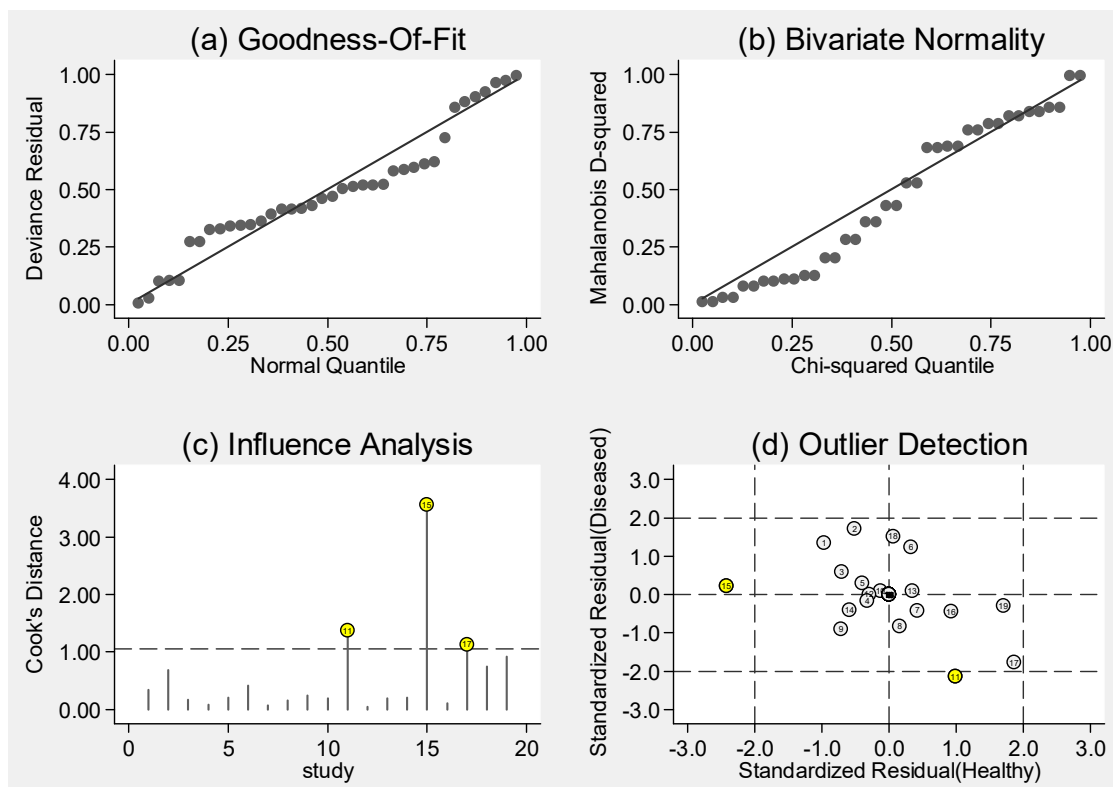
Figura 13 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, a Figura 14 apresenta os quatro gráficos relativos a (a) Goodness-of-fit; (b) teste de normalidade bivariada (c) análise de influência, e (d) detecção de *outliers*, que sinaliza a presença de três possíveis estudos que podem estar atuando como *outliers* na acurácia da PET-TC no estadiamento ganglionar unidade de análise paciente.

Figura 14 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

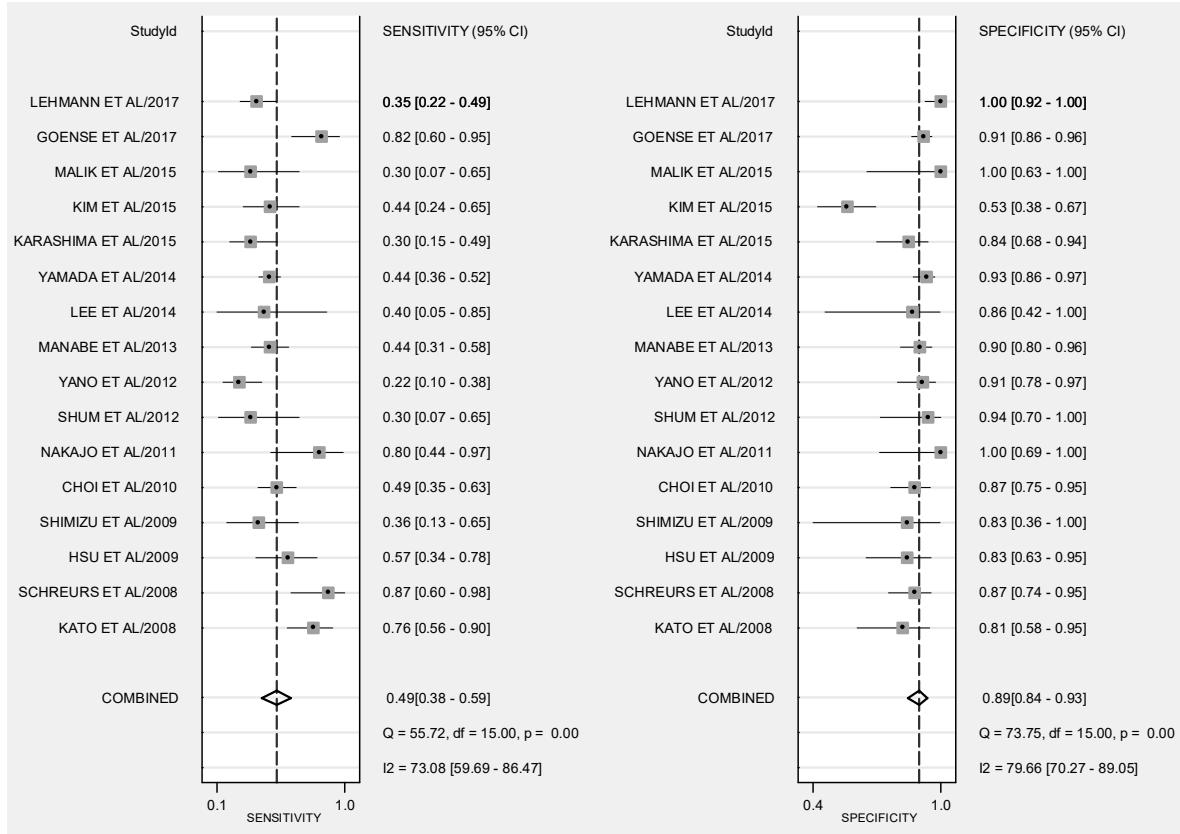


Fonte: A autora, 2018.

A partir desta constatação e da inspeção visual dos gráficos *Forest Plot*, optou-se por realizar uma análise de sensibilidade, a partir da retirada dos estudos de Yen e colaboradores (2012), Cuellar e colaboradores (2014), e Foley e colaboradores (2017) da análise e observar o impacto sobre os resultados.

A retirada dos estudos em questão acarretou no aumento do valor da sensibilidade sumária para de 41% para 49% (IC 95% 38%–59%), enquanto houve um decréscimo já esperado no valor da especificidade, para 91% para 89% (84%–93%) (Figura 15).

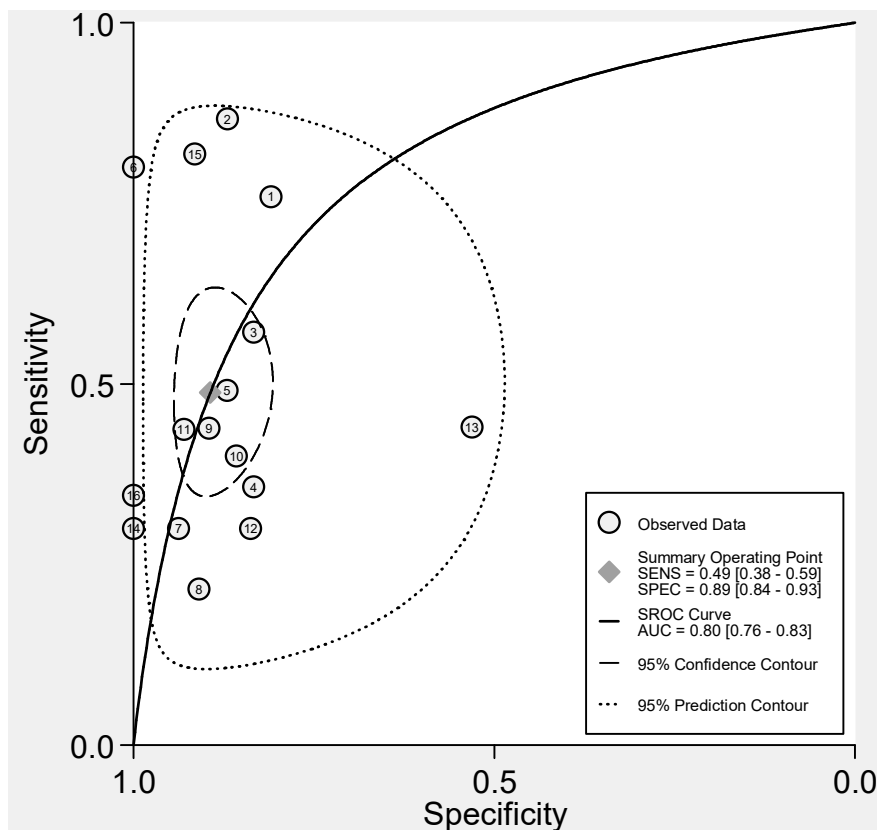
Figura 15 – Gráfico de Forest referente à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

O valor estimado para acurácia também decaiu, de 82% para 80% (IC 95% 76%–83%), sem acarretar grandes alterações na curva SROC. Enquanto houve ganhos inexpressivos na razão de chances diagnóstica (de 7 para 8) e razão de verossimilhança positiva (de 4,3 para 4,6), a estimativa para verossimilhança negativa experimentou queda de 0,65 para 0,57 (Figura 16).

Figura 16 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade realizada para análise da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Avaliação da heterogeneidade ainda apontou para presença de heterogeneidade substancial, apesar da redução dos valores das estatísticas Q (de 44,332 para 24,021, porém p-valor da estatística continuou 0,000) e I^2 ($I^2=92\%$).

Nova análise por metaregressão, com o uso das mesmas variáveis como co-variáveis, sinalizou para influência estatisticamente significativa da variável conhecimento do resultado de outros estudos sobre os resultados para sensibilidade, para nível de significância de 5%. Além disso, as variáveis tipo de estudo e conhecimento dos resultados dos outros exames continuaram como potenciais fontes de heterogeneidade para os resultados em conjunto, apresentando indícios de heterogeneidade substancial ($p<0,1$ e $I^2>50\%$) (Tabelas 20 e 21 e Figura 17).

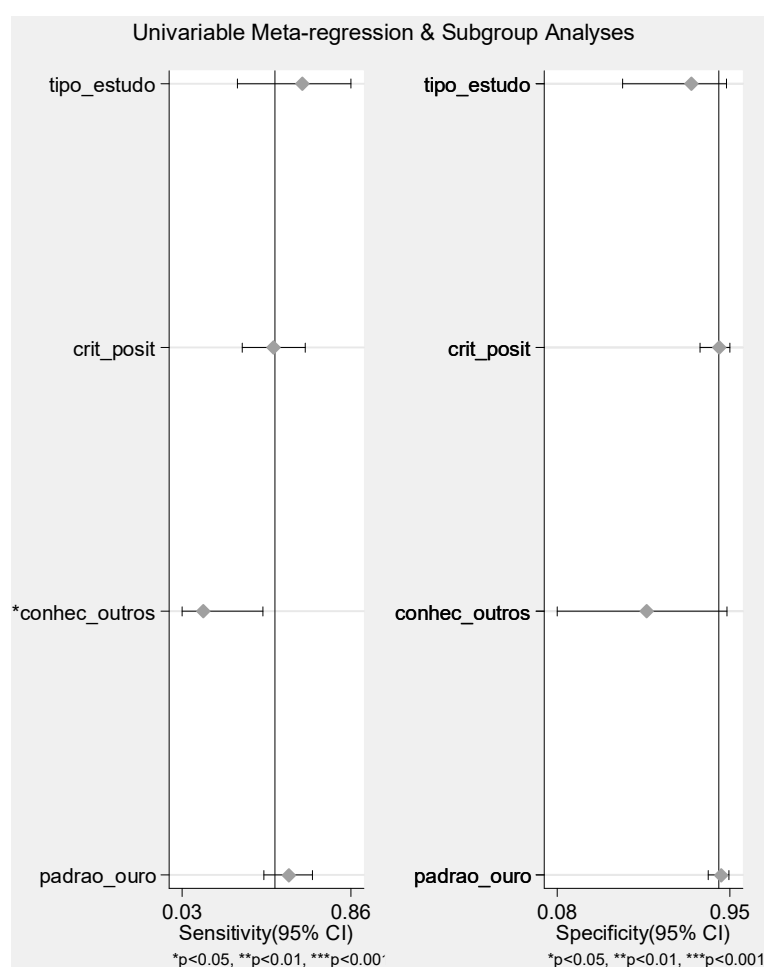
Tabela 20 – Resultado da metaregressão para sensibilidade e especificidade, referente à análise de sensibilidade para análise de doença ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, para todos os pacientes e equipamento PET-TC

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	16	0,62 (0,30–0,86)	0,53	0,76 (0,41–0,93)	0,23
Critério de exame positivo	16	0,48 (0,33–0,64)	0,93	0,90 (0,80–0,95)	0,95
Conhecimento demais exames	16	0,13 (0,03–0,43)	0,02	0,53 (0,08–0,93)	0,33
Padrão-ouro utilizado	16	0,56 (0,43–0,67)	0,41	0,90 (0,84–0,94)	0,74

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

Figura 17 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, referente à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 21 – Resultado da metaregressão para modelo conjunto, relativo à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

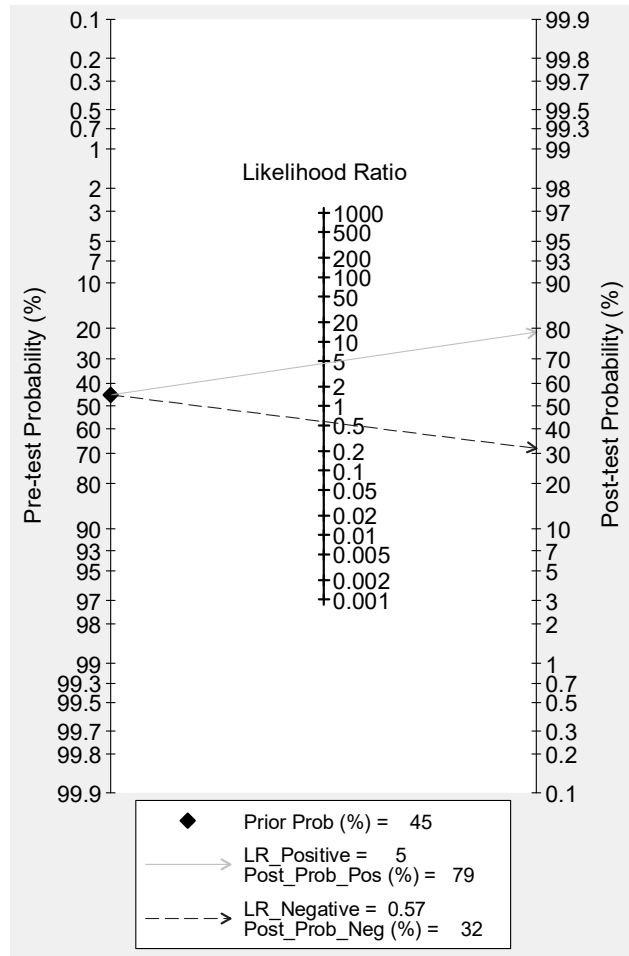
Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I²	I²- lim inf	I²- lim sup
Tipo de estudo	14,89	0,00	87	72	100
Critério de exame positivo	0,03	0,99	0	0	100
Conhecimento demais exames	141,88	0,00	99	98	99
Padrão-ouro utilizado	3,89	0,14	49	0	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

Por fim, houve mudança pouco significativa na avaliação da probabilidade de doença pós-teste. Com uma probabilidade de doença pré-teste de 45%, ligeiramente mais alta em relação à anterior, obteve-se uma probabilidade de um indivíduo com a doença ser detectado pela PET-TC era de 79 (x 77% na análise com todos os artigos) e a probabilidade de um doente não ser detectado pela PET de 32% (antes 33%) (Figura 18, na próxima página).

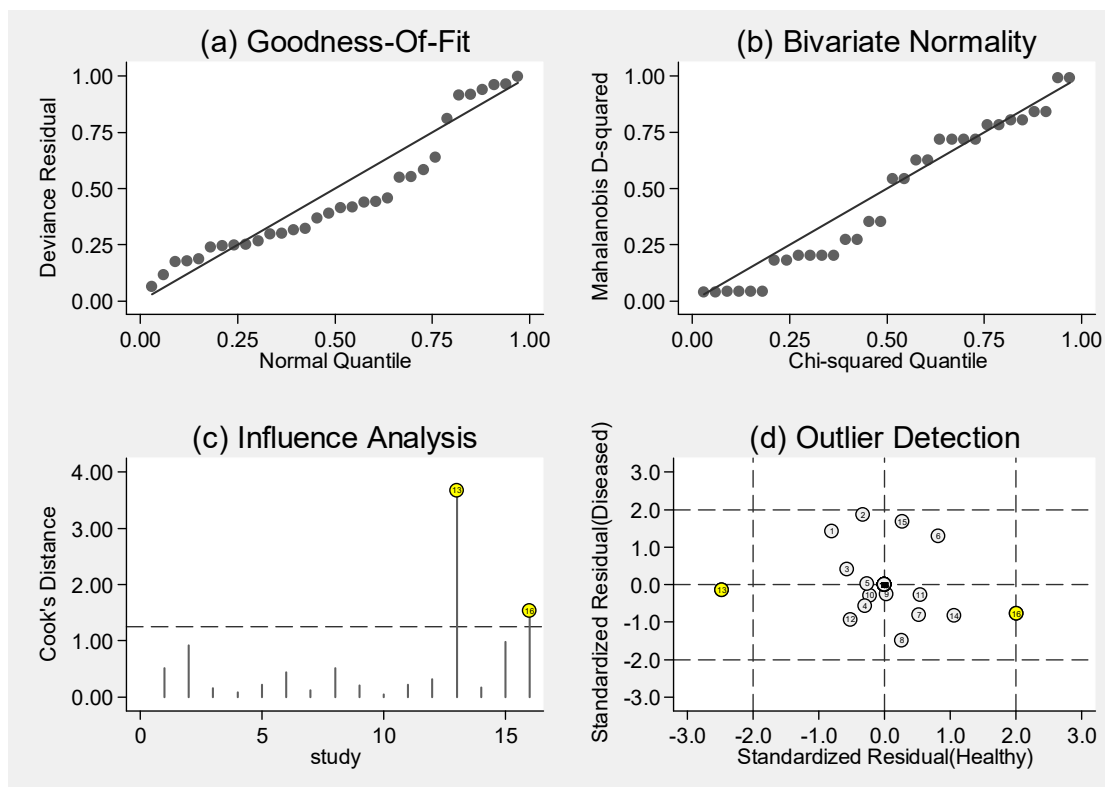
Figura 18 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Uma nova avaliação em relação à presença de possíveis *outliers* revela que ainda há estudos que possivelmente estejam exercendo sobremaneira influência sobre os resultados (Figura 19).

Figura 19 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*, referentes à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



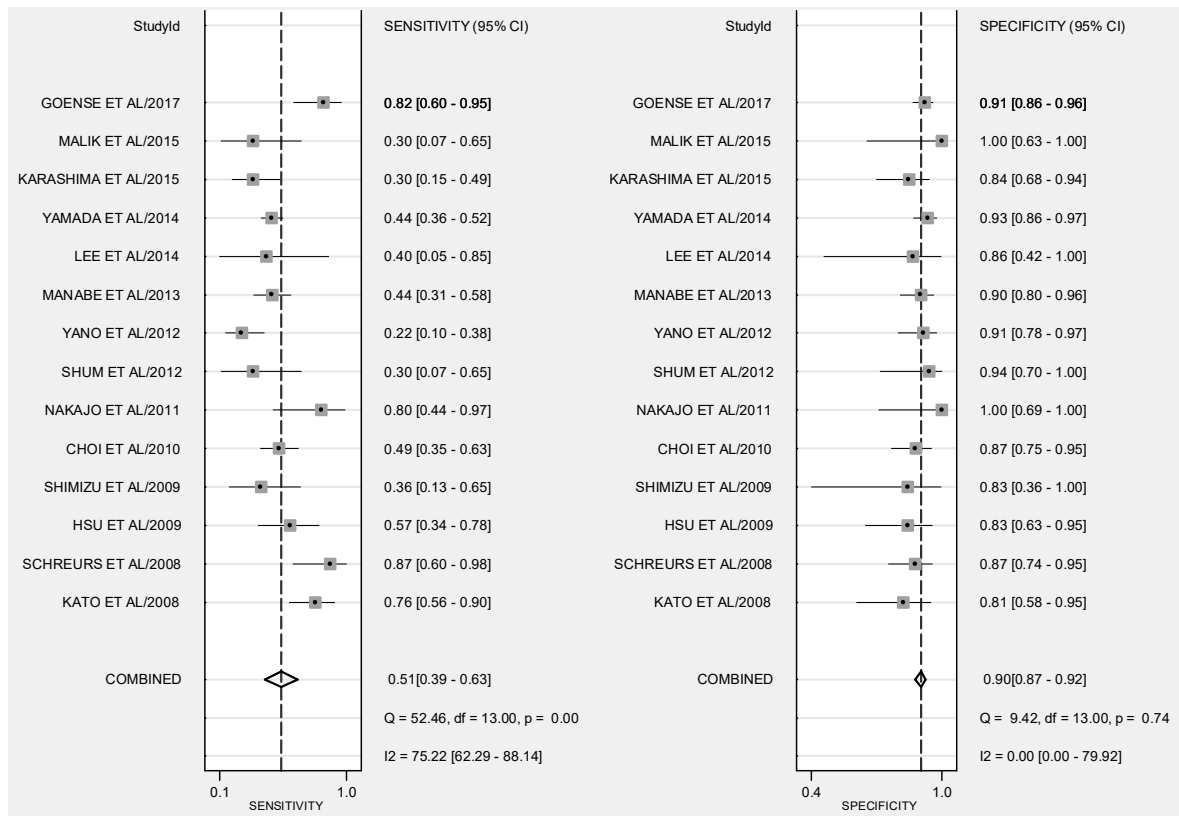
Fonte: A autora, 2018.

A partir da constatação de que ainda pareciam haver estudos influenciando os resultados (KIM et al., 2015 e LEHMANN et al., 2017), e se identificando que estes possivelmente encontravam-se afetando sobretudo os resultados sobre especificidade, decidiu-se por realizar análise em separado, com a sua retirada adicionalmente aos estudos excluídos anteriormente e com a retirada unicamente destes dois estudos.

Na primeira simulação, com a retirada adicional dos dois estudos, totalizando apenas 14 estudos na análise, 1.054 pacientes foram avaliados, sendo 473 doentes e 581 não doentes. As medidas combinadas passaram a apontar para sensibilidade de 51% (IC 95% 39%–63%), especificidade de 90% (IC 95% 87%–92%) e acurácia de 90% (IC 95% 87%–92%), apresentadas nas Figuras 20 e 21. As razões de verossimilhança positiva e negativa, e razão de chances diagnóstica foram

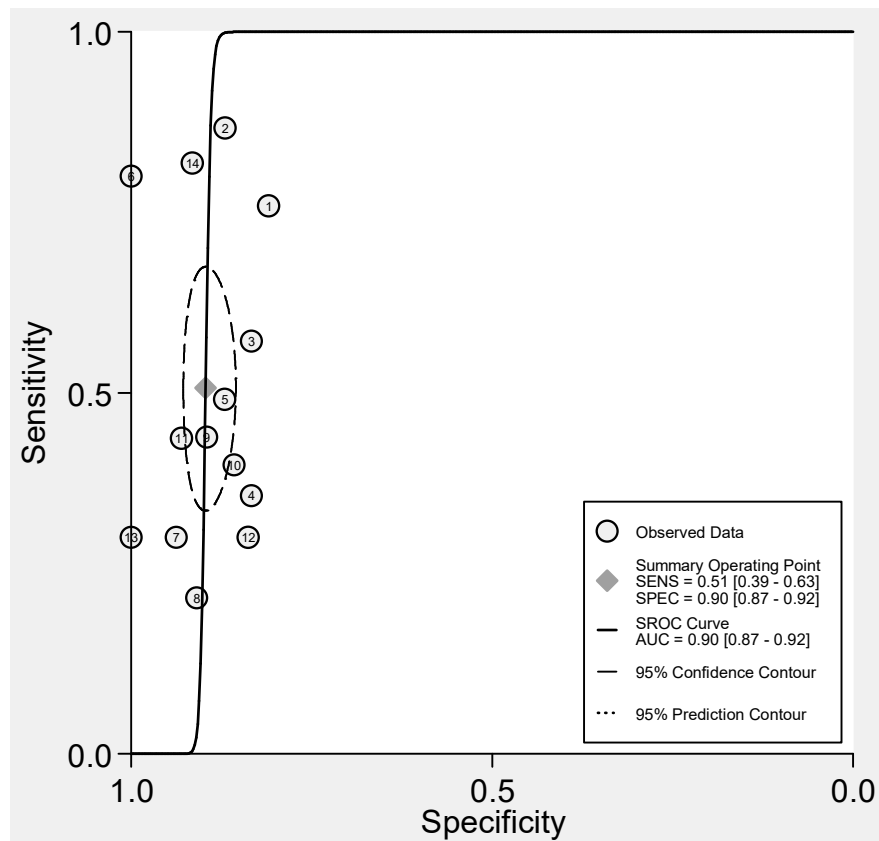
estimadas em 4,9 (IC 95% 3,5–6,9), 0,55 (IC 95% 0,43–0,71) e 9 (IC 95% 5–16), continuando a sinalizar para um baixo valor informacional do teste.

Figura 20 – Gráfico de Forest referente à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

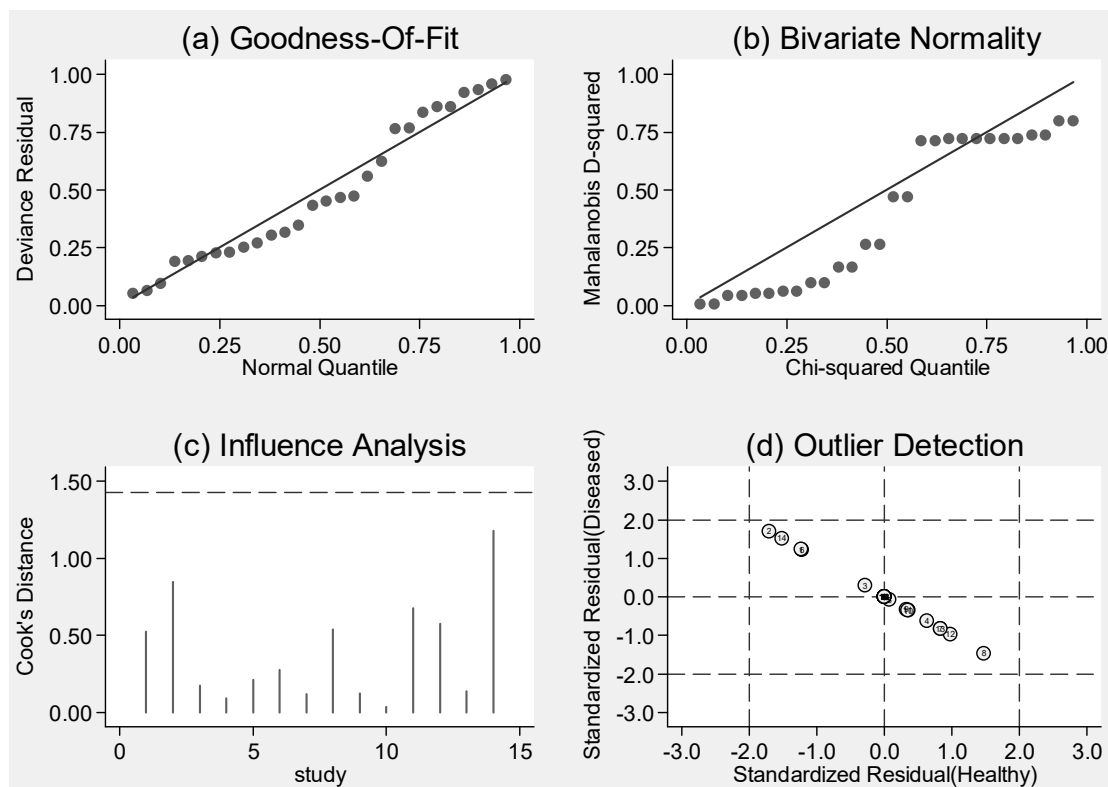
Figura 21 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Avaliação da heterogeneidade persistiu assinalando para ocorrência de heterogeneidade substancial, com estatística chi-quadrado de 14,725 ($p=0,000$) e $I^2=86\%$ (IC 95% 72%–100%). A verificação da possível presença de estudos que pudessem estar atuando como *outliers*, exercendo maior influência sobre os resultados, no entanto, não indicava mais a presença de estudo nesta condição (Figura 22).

Figura 22 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*, referente à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



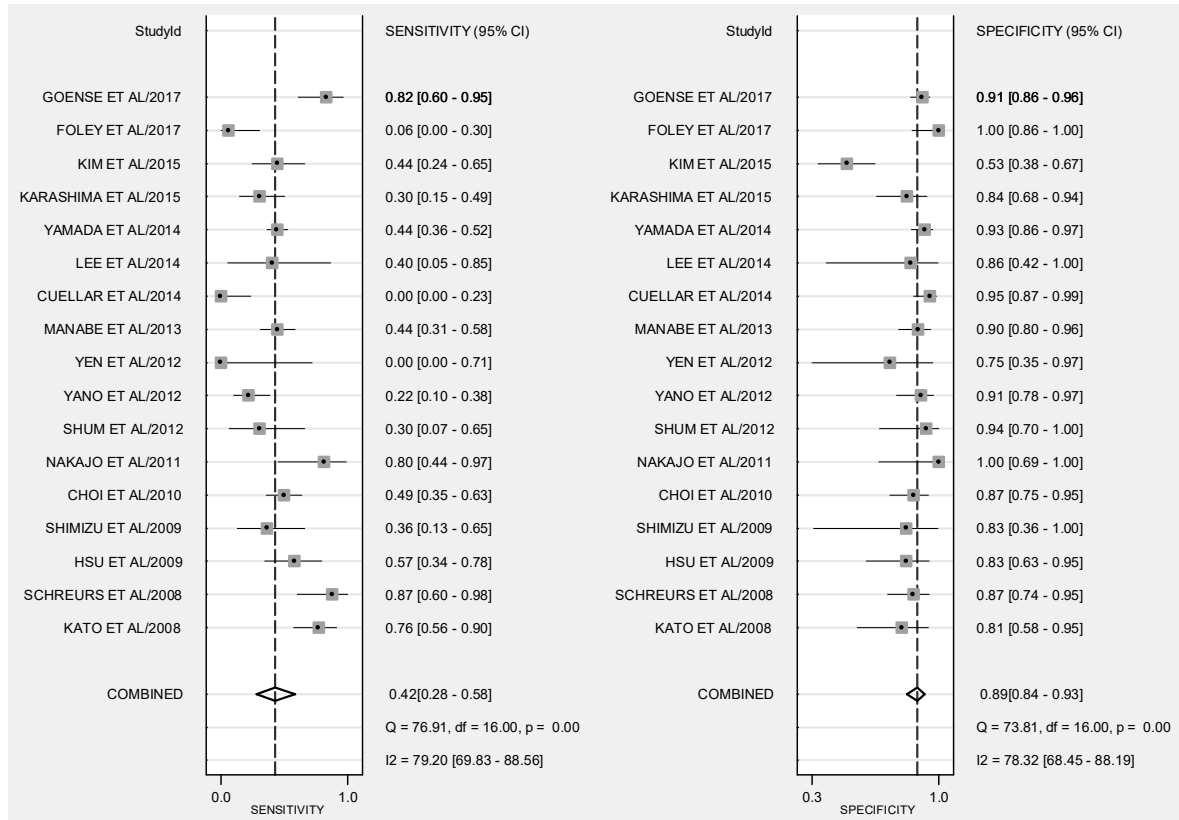
Fonte: A autora, 2018.

Por outro lado, com a retirada exclusivamente dos dois estudos apontados como possíveis *outliers* que pareciam estar influenciando a especificidade (LEHMANN et al., 2017; KIM et al., 2015), a análise de sensibilidade realizada contou com 17 estudos, totalizando 1.241 pacientes (521 doentes e 720 não doentes). As medidas combinadas passaram a apontar para sensibilidade de 42% (IC 95% 28%–58%), especificidade de 89% (IC 95% 84%–93%) e acurácia de 83% (IC 95% 79%–86%), apresentadas nas Figuras 23 e 24.

Destaca-se o pior desempenho da tecnologia com a retirada apenas dos estudos que mais pareciam influenciar a especificidade, que se refletiu também nas estimativas das razões de verossimilhança positiva e negativa e na razão de chances diagnóstica, avaliadas em 3,8 (IC 95% 2,4–6,1), 0,65 (IC 95% 0,50–0,84) e 6 (IC 95% 3–11), respectivamente. Os resultados mantiveram-se concordes com um baixo valor informacional do teste. Além disso, avaliação da heterogeneidade

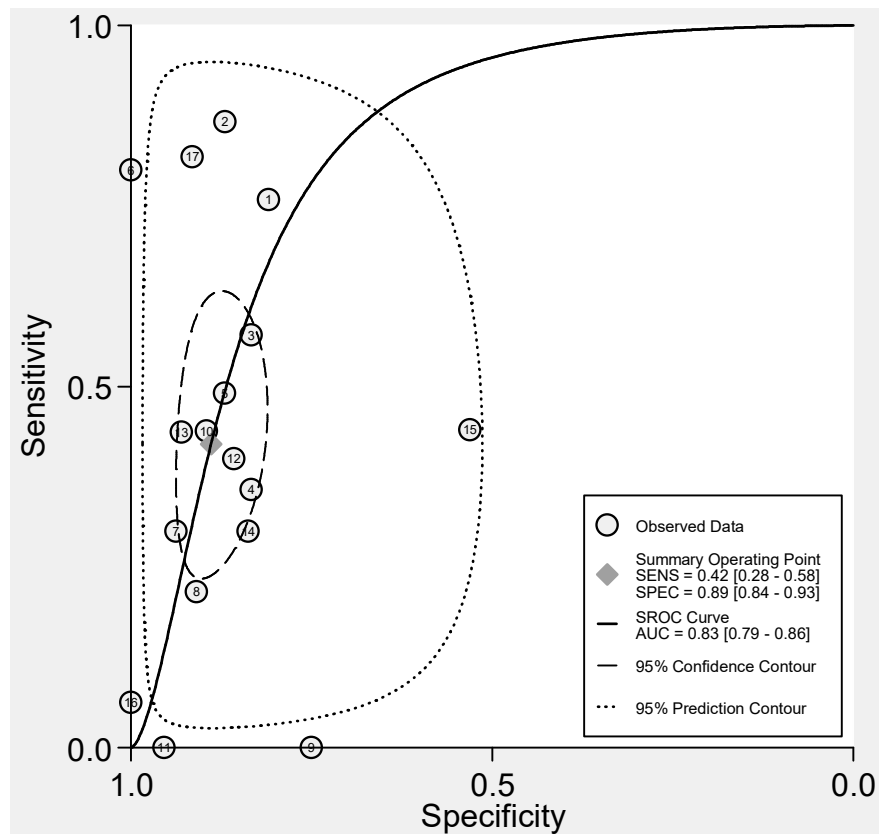
sinalizava ainda para ocorrência de heterogeneidade substancial (Q=38,408 com p=0,000 e I²=95%, com IC 95% 91%–99%).

Figura 23 – Gráfico de Forest referente à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Figura 24 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição referente à análise de sensibilidade realizada para avaliação da relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

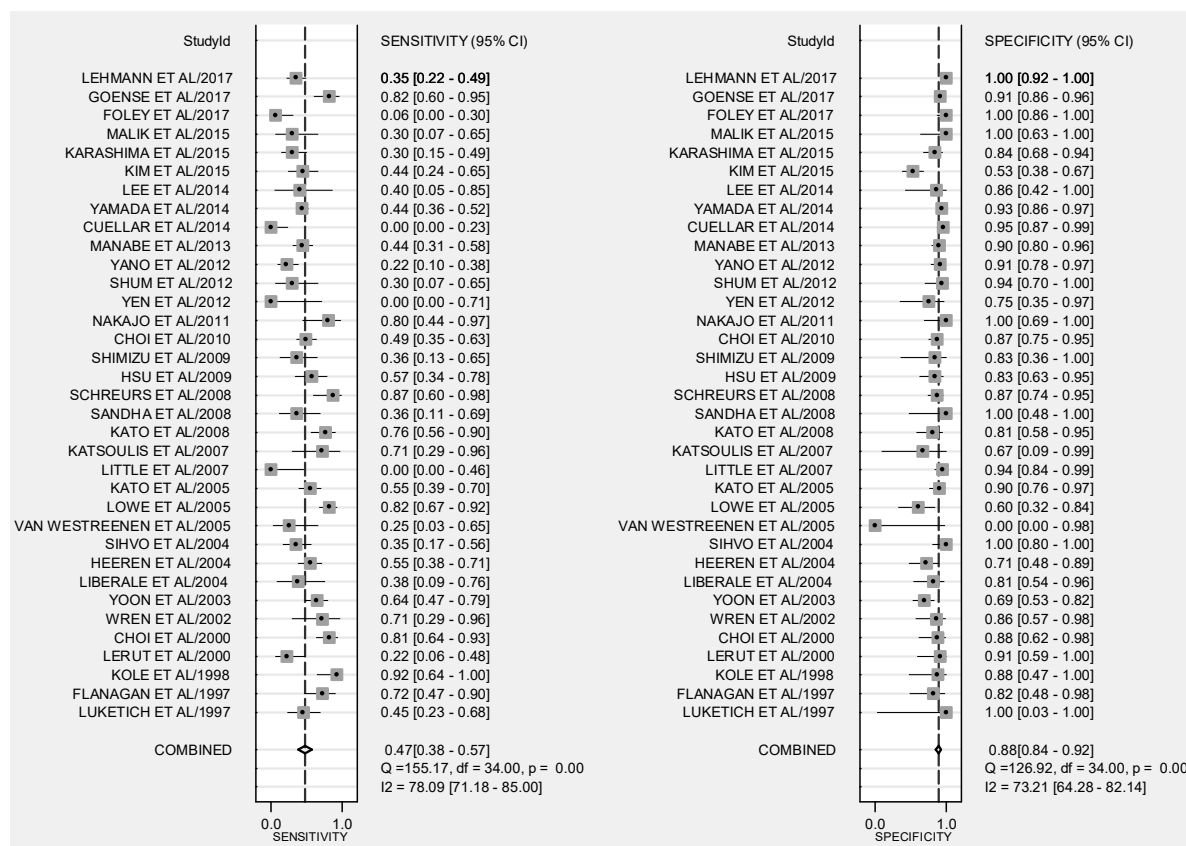
Adicionalmente e como esperado, a avaliação da presença de *outliers* indica a possibilidade de três estudos estarem influenciando os resultados, provavelmente os que haviam sido retirados na análise de sensibilidade anterior. Desta forma, se considerou mais adequada para este subgrupo de análise aquela contendo 14 estudos, e que apontou para sensibilidade de 51% (IC 95% 39%–63%), especificidade de 90% (IC 95% 87%–92%) e acurácia de 90% (IC 95% 87%–92%),.

6.6.1.2 Acurácia do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente, independente do equipamento PET utilizado e do tipo histológico

Nesta análise empreendida, foram incluídos dados de ambos os tipos de sistema PET, sem restrições ao ano de publicação ou tipo de equipamento utilizado. Naqueles estudos em que os autores apresentaram dados em separado para o tipo de tecnologia, foram utilizados apenas os dados para a tecnologia PET-TC. Por outro lado, para aqueles estudos que utilizaram ambos tipos de tecnologia sem apresentar dados em separado, não houve exclusão dos estudos.

Trinta e cinco trabalhos (1.970 pacientes, 925 doentes e 1.045 não doentes) traziam dados para a unidade de análise paciente, independente do tipo histológico da neoplasia, permitindo estimar sensibilidade sumária de 47% (IC 95% 38%–57%) e especificidade sumária de 88% (IC 95% 84%–92%) (Figura 25). Os mesmos estudos com valores extremamente baixos para sensibilidade e especificidade destacados na seção anterior e Apêndice J se apresentaram para este grupo (YEN et al., 2012; CUELLAR et al., 2014 e FOLEY et al., 2017; e VAN WESTREENEN et al., 2005 para especificidade).

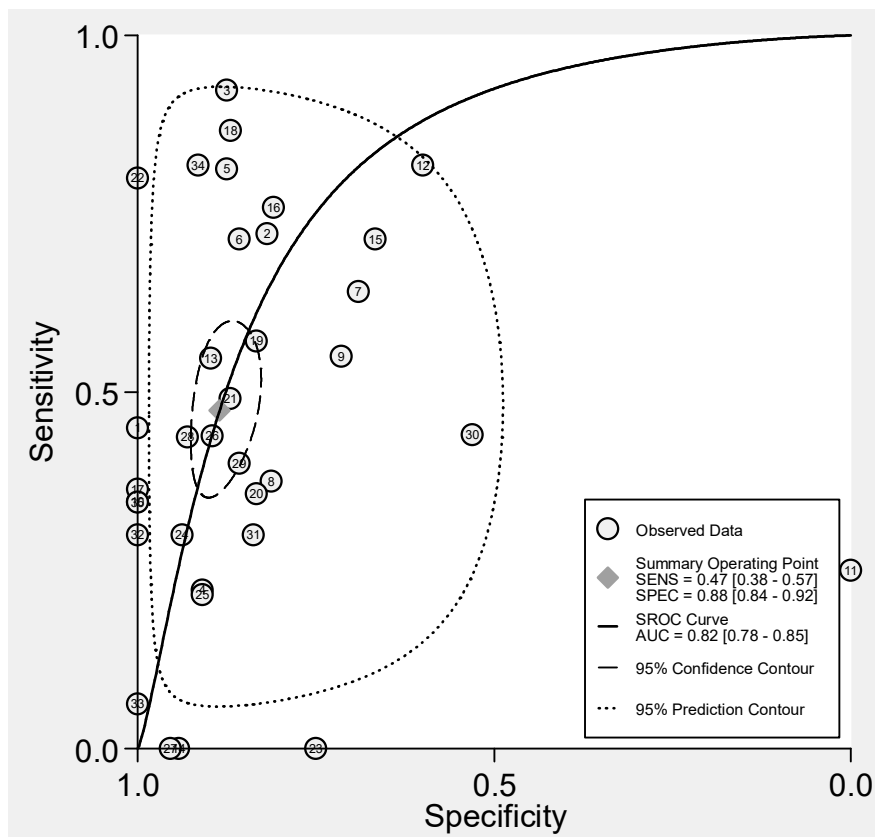
Figura 25 – Gráfico de Forest relativo à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

A área sob a curva também indicou uma acurácia moderada de 82% (IC 95% 78%–85%), com o formato da curva sendo influenciado em parte pela baixa sensibilidade, impedindo que esta alcance o teto da figura com maior rapidez (Figura 26). A probabilidade de doença pré-teste foi de 47%. Foram apresentadas adicionalmente estimativas para razão de verossimilhança positiva de 4,1 (IC 95% 3,0–5,7), verossimilhança negativa de 0,59 (IC 95% 0,50–0,71) e razão de chances diagnóstica de 7 (IC 95% 5–11). Novamente nesta metanálise, ambas estimativas de verossimilhança apontaram para baixo valor informacional do teste, enquanto o valor para a razão de chances diagnóstica sinalizava baixa performance discriminatória do teste (DWAMENA; 2007).

Figura 26 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado

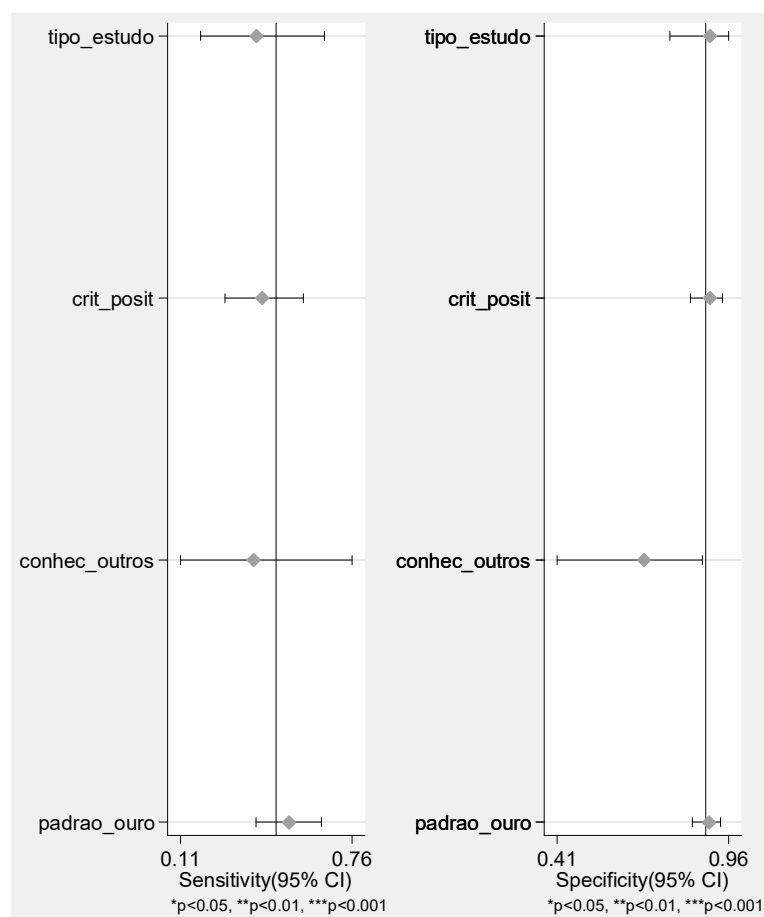


Fonte: A autora, 2018.

Como observado nas metanálises anteriores, verificou-se heterogeneidade substancial, com $Q=86,149$ ($p=0,000$) e $I^2=98\%$ (IC 95% 96%–99%). Estes resultados sugerem que quase a totalidade da variação nos resultados poderiam ser atribuídos mais à heterogeneidade entre os estudos do que ao acaso. Desse modo, também aqui se optou pela realização de análise por metaregressão, utilizando-se das mesmas covariáveis, cujos resultados são apresentados nas Figura 27 e Tabelas 22 e 23.

Como nas análises apresentadas para os dois tipos de equipamento PET, os resultados indicaram pouca influência das covariáveis sobre sensibilidade e especificidade em separados. Entretanto, havia sinais de presença de potenciais fontes de heterogeneidade em conjunto para as variáveis tipo de estudo, critério de positividade e conhecimento dos resultados dos outros exames, a partir de indícios de heterogeneidade substancial ($p<0,1$ e $I^2>50\%$) para estas variáveis.

Figura 27 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis seleccionadas, relativa à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 22 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade relativa à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou de sistema utilizado

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	35	0,40 (0,19–0,66)	0,51	0,90 (0,77–0,96)	0,81
Critério de exame positivo	35	0,42 (0,28–0,58)	0,61	0,90 (0,84–0,94)	0,67
Conhecimento demais exames	35	0,39 (0,11–0,76)	0,53	0,69 (0,41–0,87)	0,22
Padrão-ouro utilizado	35	0,52 (0,40–0,64)	0,55	0,90 (0,84–0,93)	0,70

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

Tabela 23 – Análise por metaregressão para modelo conjunto relativo à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou de sistema utilizado

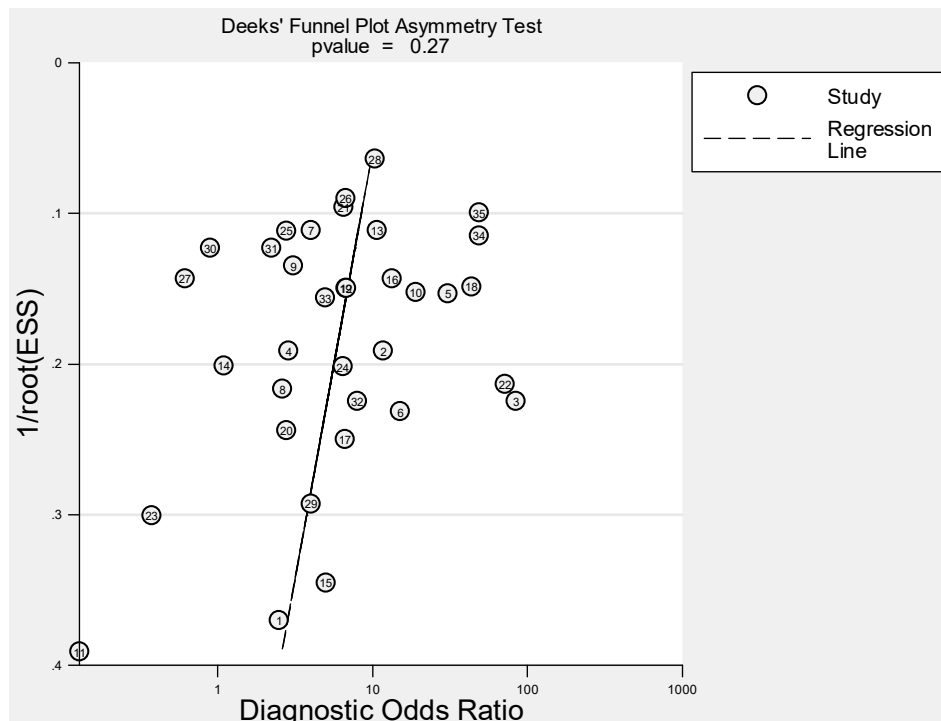
Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	53,87	0,00	96	94	99
Critério de exame positivo	12,48	0,00	84	66	100
Conhecimento demais exames	184,76	0,00	99	98	99
Padrão-ouro utilizado	2,73	0,26	27	0	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

Para este grupo de estudos, o maior grupo possível de ser sumarizado em uma mesma análise nesta revisão, não foi possível detectar a existência de viés de publicação, a partir de avaliação visual do gráfico de funil e do valor do p-valor da estatística do teste de Deeks ($p=0,27$), apresentados na Figura 28 e Tabela 24.

Figura 28 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil relativo à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

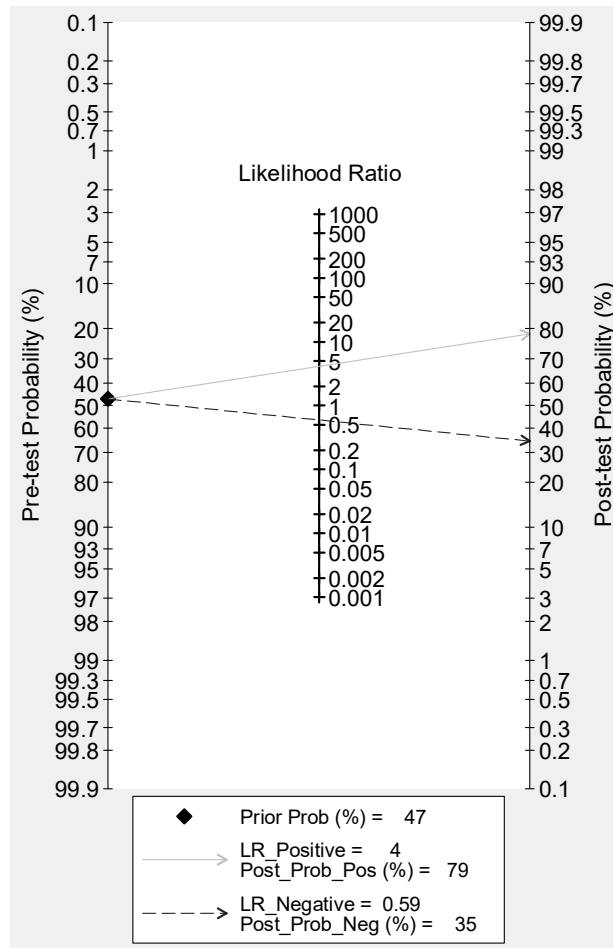
Tabela 24 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado

	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	-4,058591	3,627058	-1,12	0,271	-11,43789	3,320713
intercepto	2,538698	0,5163801	4,92	0,000	1,488115	3,589282

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.
 Fonte: A autora, 2018.

As probabilidades pós-teste de doença corresponderam a 79% (positiva) e 35% (negativa), geradas a partir de uma probabilidade de doença pré-teste de 47% (Figura 29).

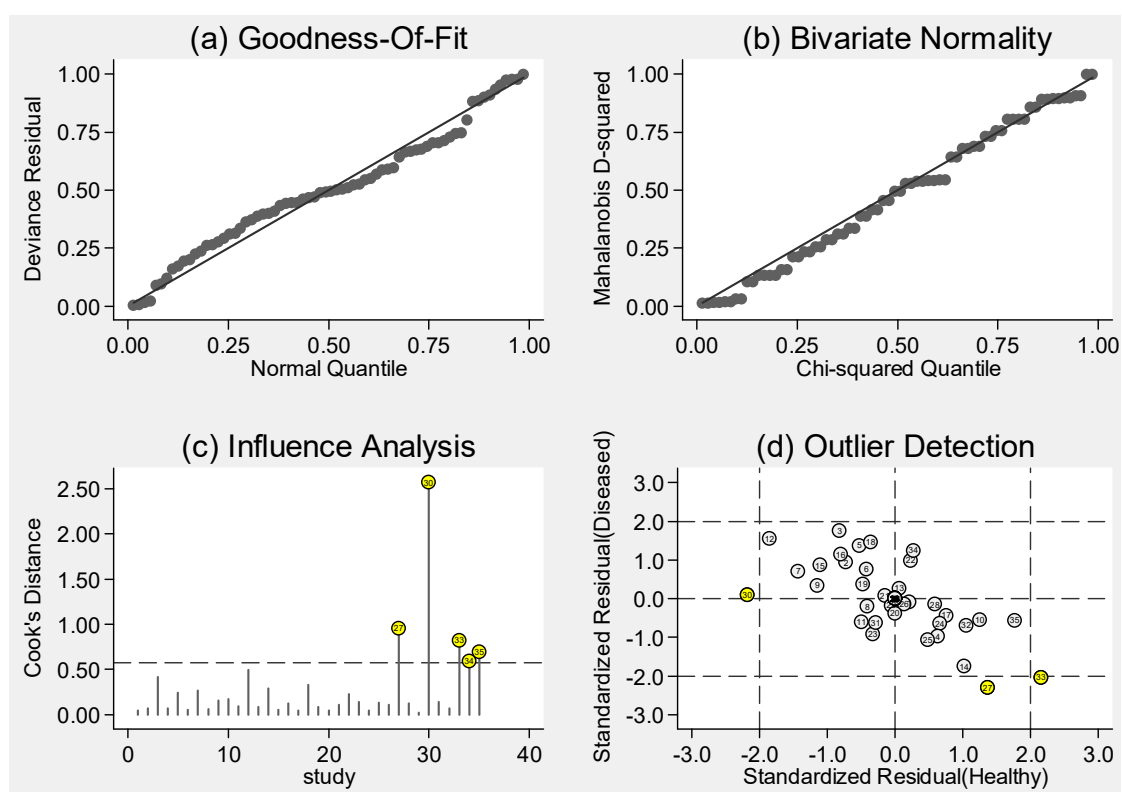
Figura 29 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste relativo à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

Identificou-se a presença de três possíveis estudos que podem estar atuando como *outliers*, e possivelmente mais dois estudos podem estar influenciando significativamente os resultados (Figura 30).

Figura 30 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia diagnóstica do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado

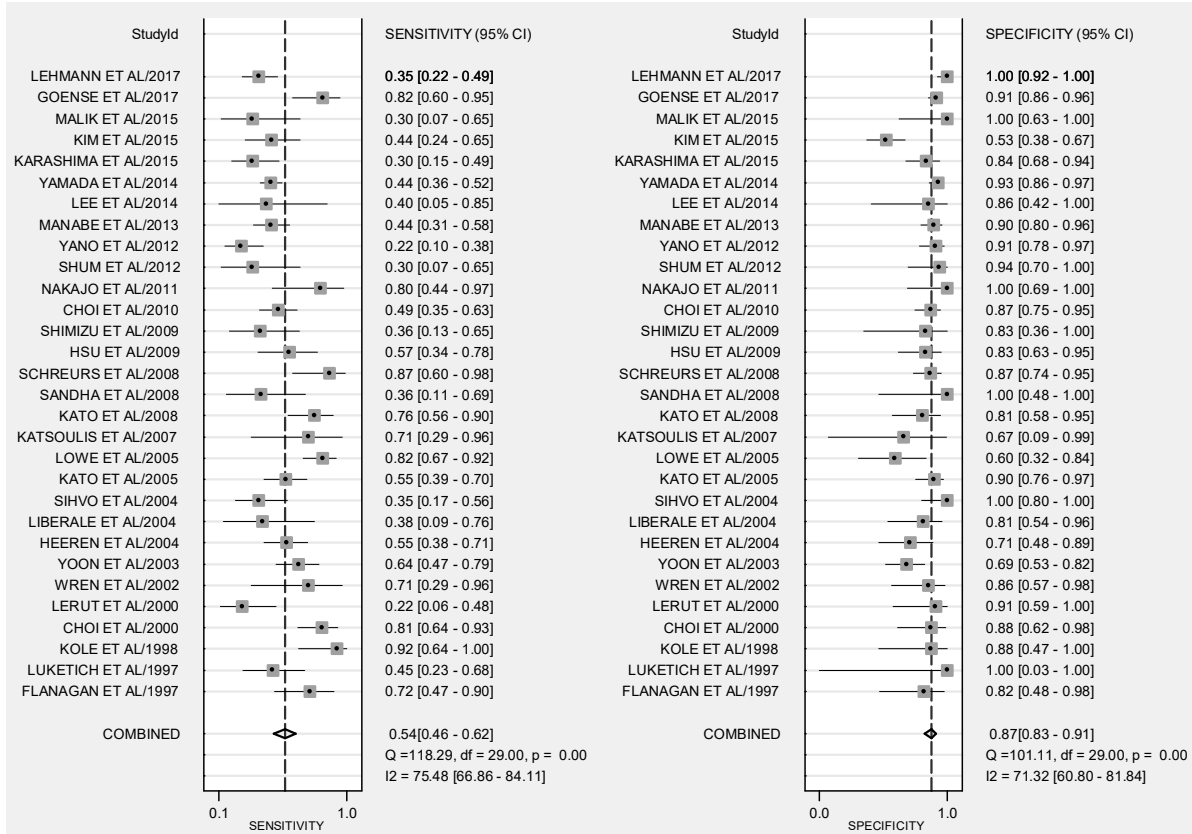


Fonte: A autora, 2018.

Também nesse caso, optou-se por realizar análise de sensibilidade, a partir da retirada dos estudos de van Westreenen e colaboradores (2005), Little e colaboradores (2007), Yen e colaboradores (2012), Cuellar e colaboradores (2014) e Foley e colaboradores (2017) da análise e observar o impacto sobre os resultados. Estes estudos foram escolhidos baseados, sobretudo, em suas estimativas de sensibilidade ou especificidade extremas.

A retirada dos cinco estudos gerou nova análise, com 1.772 pacientes (878 doentes e 894 não doentes), onde houve aumento do valor da sensibilidade sumária para de 47% para 54% (IC 95% 46%–62%), com decréscimo de pequena monta no valor da especificidade, para 88% para 87% (83%–91%) (Figura 31).

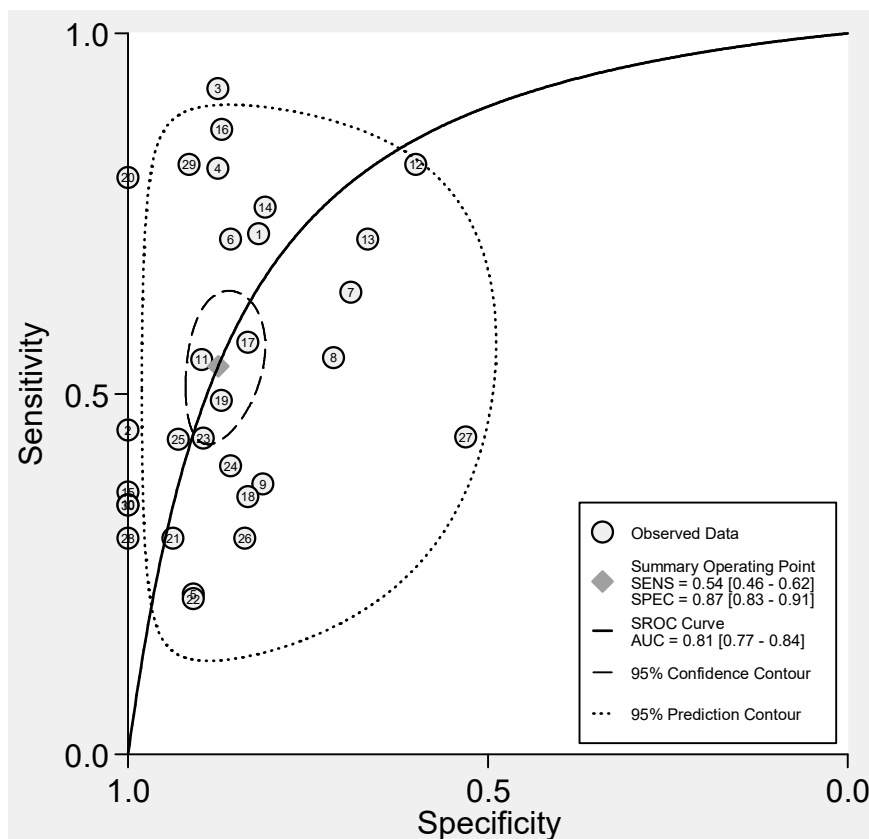
Figura 31 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

O valor estimado para acurácia também decaiu, de 82% para 81%, sem acarretar grandes alterações na curva SROC. Enquanto houve ganhos inexpressivos na razão de chances diagnóstica (de 7 para 8) e razão de verossimilhança positiva (de 4,1 para 4,3), a estimativa para verossimilhança negativa experimentou queda de 0,59 para 0,53 (Figura 32).

Figura 32 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

A avaliação da heterogeneidade ainda apontava para presença de heterogeneidade substancial, apesar da redução dos valores das estatísticas Q (de 86,149 para 55,077), porém com p-valor da estatística mantendo-se 0,000, e I^2 (de 98% para 96%).

Nova análise por metaregressão, com o uso das mesmas covariáveis, continuaram sinalizando para ausência de influência das variáveis sobre os resultados para sensibilidade e especificidade individualmente. Além disso, as variáveis tipo de estudo, critério de positividade e conhecimento dos resultados dos outros exames persistem como potenciais fontes de heterogeneidade para os resultados em conjunto, cada uma apresentando indícios de heterogeneidade substancial ($p < 0,1$ e $I^2 > 50\%$) (Tabelas 25 e 26 e Figura 33).

Tabela 25 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade relativa à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	30	0,52 (0,30–0,73)	0,74	0,87 (0,71–0,95)	0,89
Critério de exame positivo	30	0,49 (0,37–0,62)	0,55	0,89 (0,83–0,94)	0,57
Conhecimento demais exames	30	0,63 (0,34–0,85)	0,95	0,62 (0,38–0,82)	0,09
Padrão-ouro utilizado	30	0,58 (0,47–0,68)	0,53	0,89 (0,83–0,93)	0,66

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

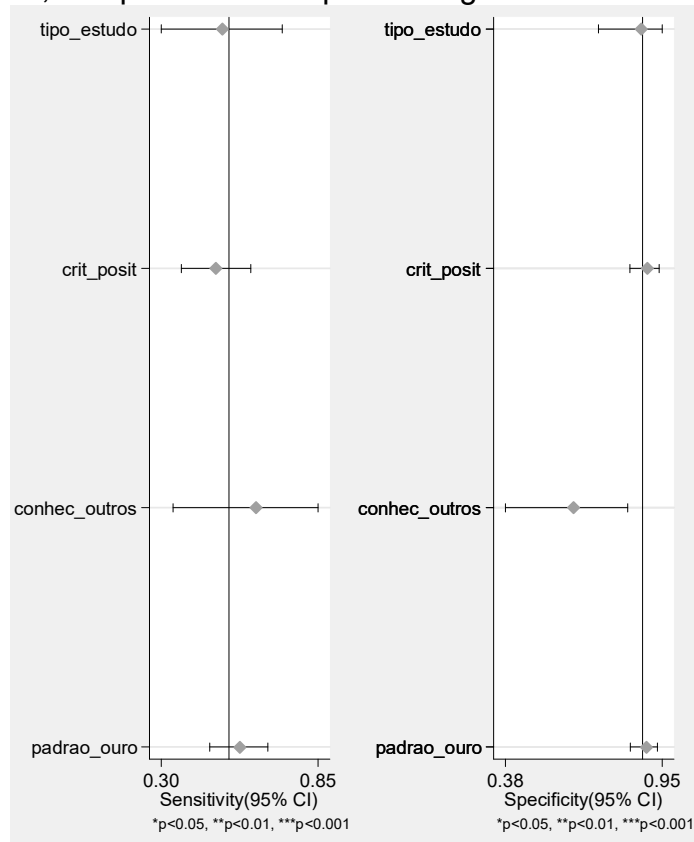
Tabela 26 – Análise por metaregressão para modelo conjunto, relativo à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado

Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	13,84	0,00	86	70	100
Critério de exame positivo	0,29	0,87	0	0	100
Conhecimento demais exames	156,03	0,00	99	98	99
Padrão-ouro utilizado	3,15	0,21	37	0	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

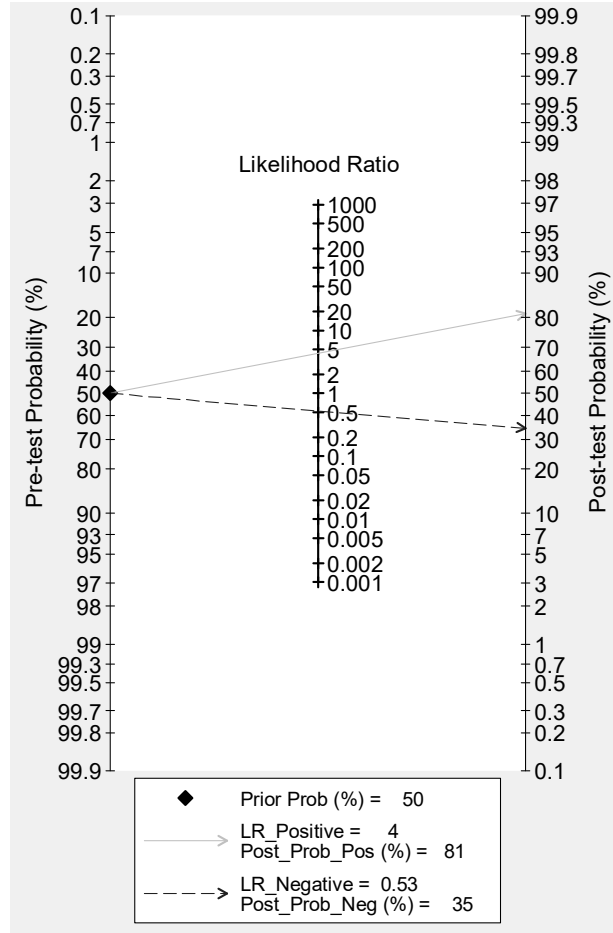
Figura 33 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis seleccionadas, relativa à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, houve mudança pouco significativa na avaliação da probabilidade de doença pós-teste. Com uma probabilidade de doença pré-teste de 50%, mais alta em relação à anterior (47%), obteve-se uma probabilidade de um indivíduo com a doença ser detectado pela PET de 81% (79% na análise com todos os artigos) e uma mesma probabilidade de um doente não ser detectado pela PET de 35% (Figura 34).

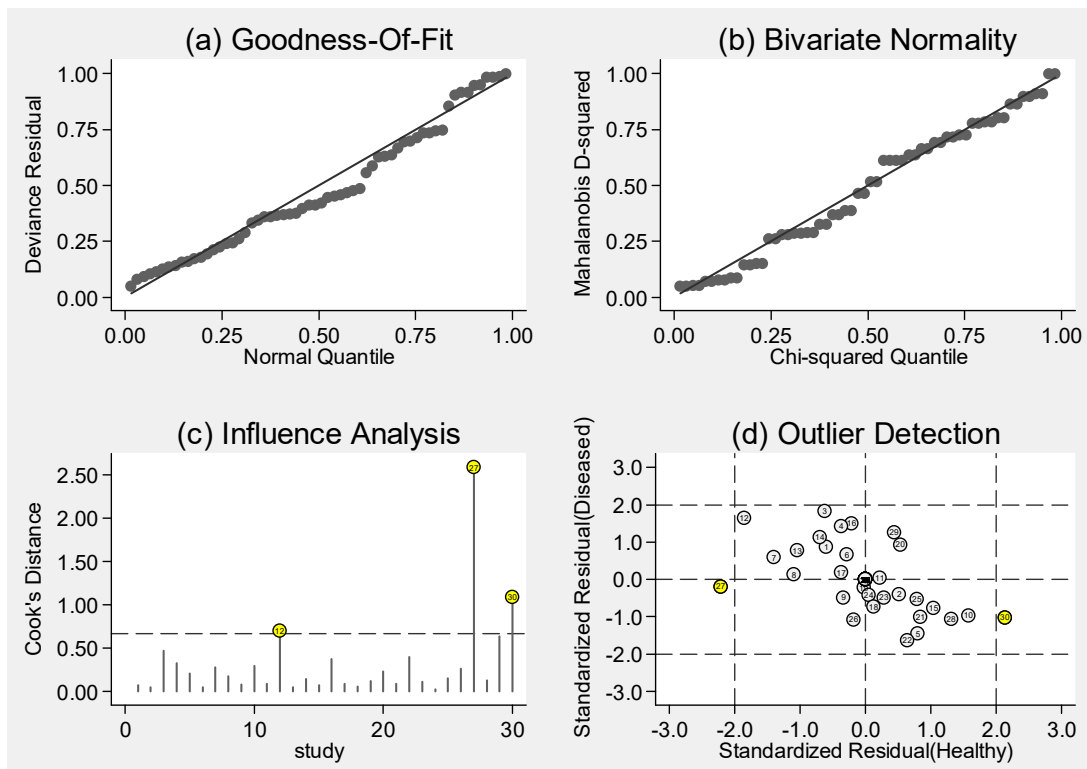
Figura 34 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativa à acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

Em conjunto à constatação da presença de heterogeneidade, a avaliação da presença de estudos exercendo influência excessiva em relação aos demais sobre os resultados apontou para a presença de três estudos que poderiam ainda estar atuando como *outliers* (Figura 35). Desta maneira, realizou-se nova análise de sensibilidade sem a presença dos estudos de Lowe e colaboradores (2005), Kim e colaboradores (2015) e Lehmann e colaboradores (2017).

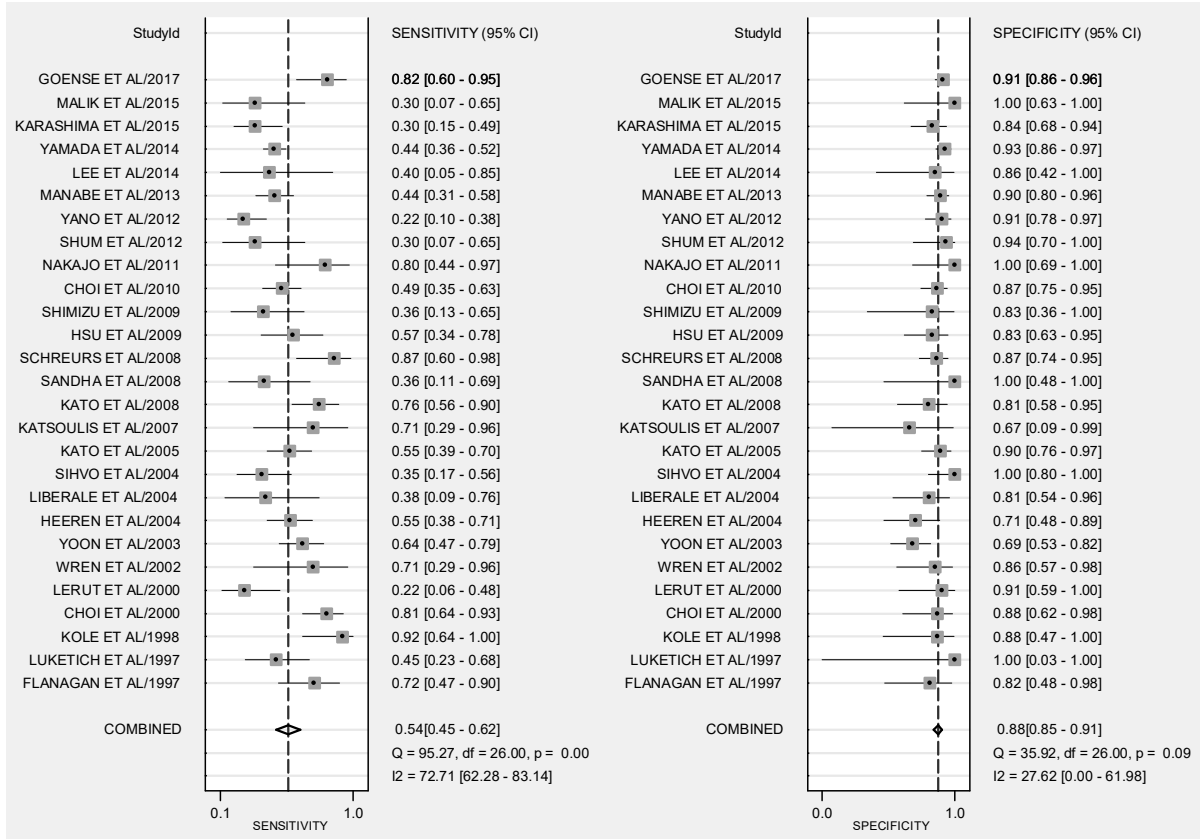
Figura 35 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

A nova análise (27 estudos, 1.539 pacientes, 754 doentes e 785 não doentes) estimou valores sumários para acurácia e sensibilidade mais altos (respectivamente 86%, com IC 95% 83%–89%, e 54%, com IC 95% 45%–62%) e semelhantes para especificidade (88%, com IC 95% 85%–91%), apresentadas nas Figuras 36 e 37.

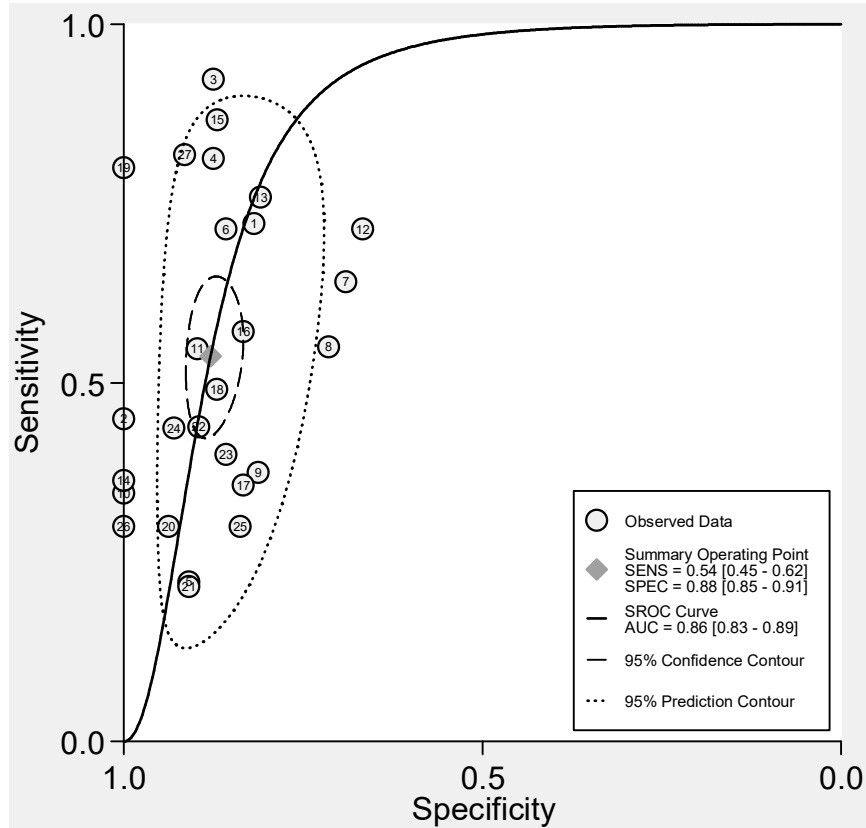
Figura 36 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

As estatísticas de razão de verossimilhança e razão de chances diagnóstica não experimentaram variações perceptíveis (RVP=4,4, RVN=0,53 e *odds ratio*=8). Contudo, avaliação de heterogeneidade continuou assinalando para a presença de heterogeneidade significativa (Q=28,640 com p=0,000 e I²=93% com IC 95% 87%–99%).

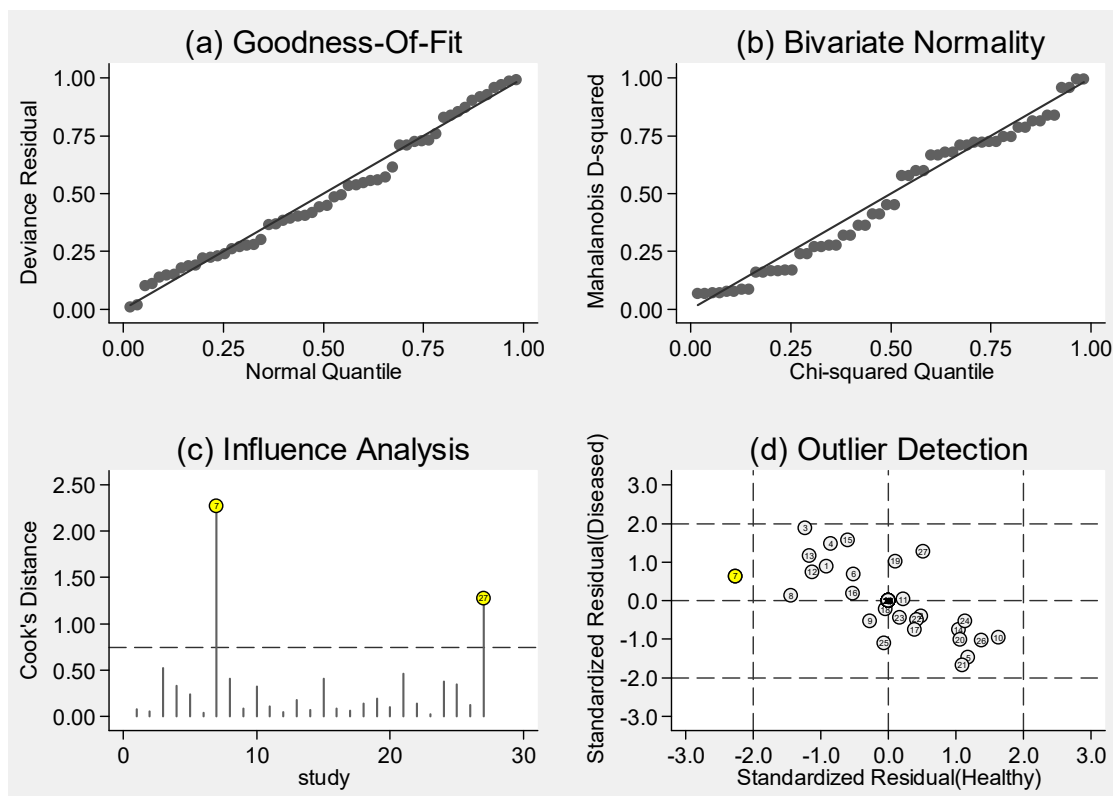
Figura 37 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia diagnóstica do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico ou do sistema utilizado



Fonte: A autora, 2018.

Avaliação da presença de possíveis *outliers* persistiu indicando a presença de estudos que estariam influenciando sobremaneira as estimativas das medidas sumárias (Figura 38), sugerindo desta vez que estes corresponderiam a Yoon e colaboradores (2003) e Goense e colaboradores (2017). Não há, entretanto, nenhuma evidência aparente a partir da avaliação visual que sugira que estes estudos apresentem medidas de sensibilidade ou especificidade destoantes dos demais. Desta forma, não foram realizadas análises de sensibilidade adicionais para este grupo de estudos e pacientes.

Figura 38 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à análise de sensibilidade da acurácia de qualquer tipo de equipamento PET no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

6.6.1.3 Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente, segundo tipo histológico

Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente, para o grupo tipo histológico adenocarcinoma

Não foi possível realizar metanálise em separado para os tipos de equipamento PET e PET-TC em uso exclusivo. Apenas dois estudos trouxeram dados para o grupo PET simples: Block e colaboradores (1997) e Sihvo e colaboradores (2004). No caso do uso da PET-TC, também apenas dois estudos apresentaram dados para este subtipo histológico, Cuellar e colaboradores (2014) e

Lehmann e colaboradores (2017). Os dados de cada estudo para o subgrupo para PET-TC estão dispostos na Tabela 27, enquanto os dados dos estudos para o subgrupo com PET simples encontram-se no Apêndice J. Percebe-se, mesmo na ausência da análise quantitativa por tipo de tecnologia, valor de sensibilidade extremamente baixo em todos os estudos e, principalmente, a ausência de pacientes verdadeiro positivos em Cuellar e colaboradores (2014).

Tabela 27 – Resultados dos estudos com dados para análise de doença regional (status N) que utilizaram sistemas PET-TC, com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma

Grupo	Nº estudos	Autor	VP	FP	FN	VN	Sens	Esp	Ac	VPP	VPN
PET-TC	2	Cuellar et al. (2014)	0	3	14	62	0,0	95,4	78,5	0,0	81,6
		Lehmann et al. (2017)	19	0	36	45	34,5	100,0	64,0	100,0	55,6

Legenda: Ac - acurácia; Esp - especificidade; FN – falsos negativos; FP – falsos positivos; Nº estudos – número de estudos; VN – verdadeiros negativos; VP – verdadeiros positivos; VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo.

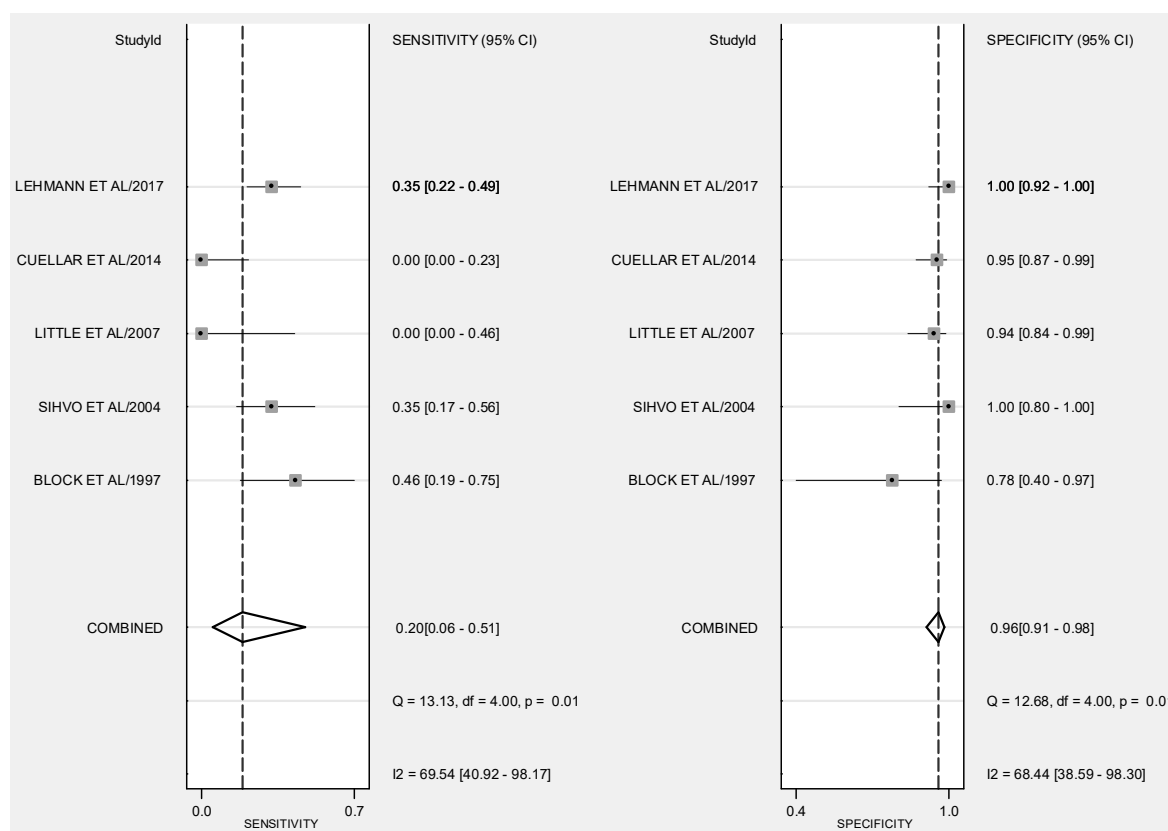
Fonte: A autora, 2018.

Na avaliação da acurácia independente do equipamento PET utilizado, os quatro estudos citados e o trabalho de Little e colaboradores (2007), que utilizou ambos tipos de equipamentos sem disponibilizar dados em separado para os dois grupos, foram incluídos na análise, tornando possível a realização de síntese quantitativa dos dados.

Os cinco estudos envolviam o total de 302 pacientes (114 doentes e 188 não doentes) e as medidas combinadas apontam para sensibilidade de 20% (IC 95% 06%-51%) e especificidade de 96% (IC 95% 91%–98%) (Figura 39).

Destacam-se como principais contribuintes para o baixo valor combinado de sensibilidade os estudos de Cuellar (2014) e de Little (2007), que possuíam valores de sensibilidade de 0%. Ainda assim, a medida de especificidade mostrou-se alta, ainda que Block e colaboradores (1997), o estudo mais antigo deste grupo, possuía especificidade apenas de 78%.

Figura 39 – Gráfico de Forest relativo à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma

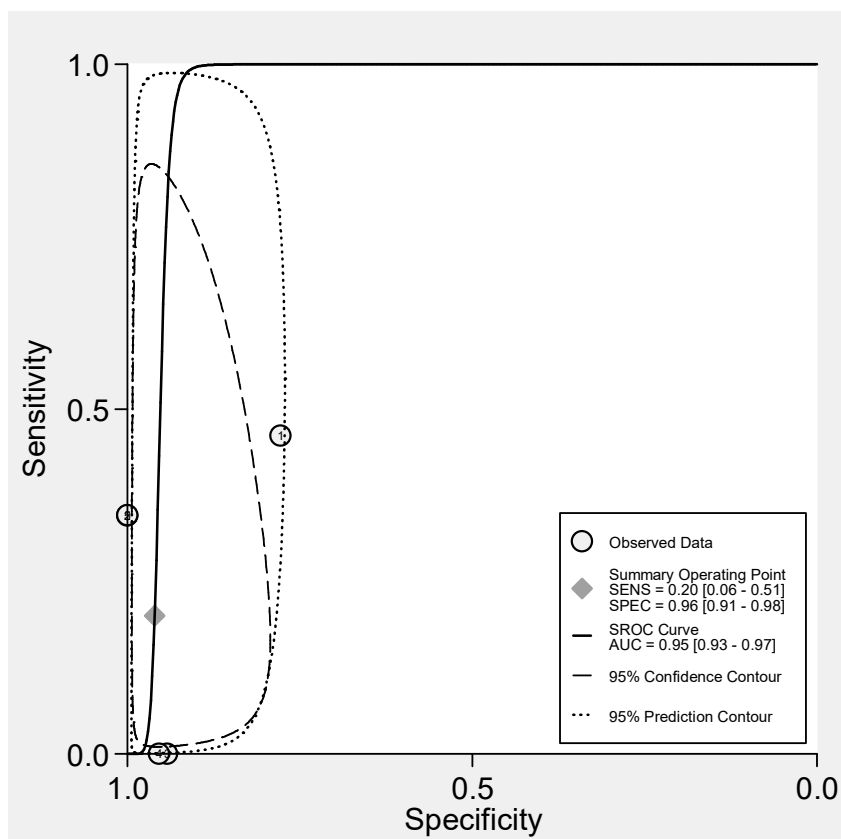


Fonte: A autora, 2018.

A área sob a curva indicou acurácia de 95% (IC 95% 93%–97%), valor considerado alto (Figura 40). O formato da curva possui difícil interpretação, influenciado pelo pequeno número de estudos e pelo valor nulo de sensibilidade de dois deles, afetando sobremaneira tanto o formato da curva quanto a amplitude da área correspondente ao intervalo de confiança de 95%.

A probabilidade de doença pré-teste foi de 38%. Foram apresentadas adicionalmente estimativas para razão de verossimilhança positiva de 5,1 (IC 95% 1,2 –21,1), verossimilhança negativa de 0,83 (IC 95% 0,62–1,11) e razão de chances diagnóstica de 6 (IC 95% 1–33). A estimativa de valor para a razão de chances diagnóstica apontou para uma baixa performance discriminatória do teste, segundo DWAMENA (2007).

Figura 40 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma

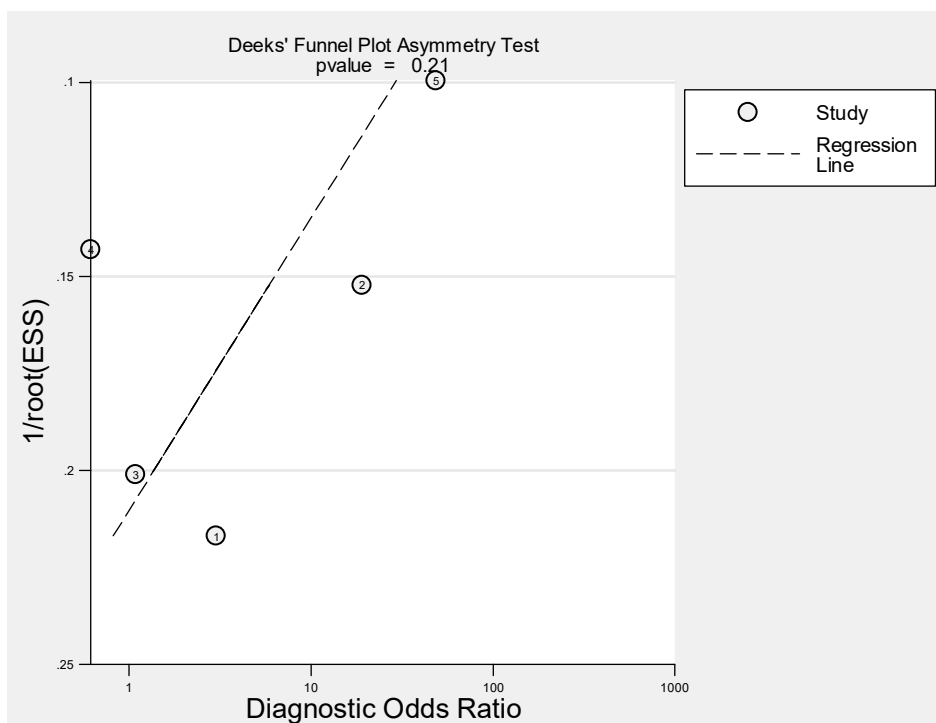


Fonte: A autora, 2018.

As estatísticas chi-quadrado e I^2 apontaram para ausência de heterogeneidade, com $Q=1,235$ ($p=0,27$) e $I^2=0\%$ (IC 95% 0%–100%). Apesar destes resultados sugerirem que nenhuma variação nos resultados poderia ser atribuída mais à heterogeneidade do que ao acaso, o intervalo de confiança que agrega todos os valores possíveis requer que tal conclusão seja apreciada com cautela. Dado o alto valor de p-valor, optou-se pela não realização de metaregressão para avaliação de potencial fonte de heterogeneidade.

Para este grupo de estudos avaliados, não foi possível avaliar a existência de viés de publicação, devido ao pequeno número de estudos incluídos (Figura 41 e Tabela 28), apesar de o teste de assimetria de Deeks sugerir sua inexistência ($p=0,21$).

Figura 41 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 28 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente e histológico adenocarcinoma

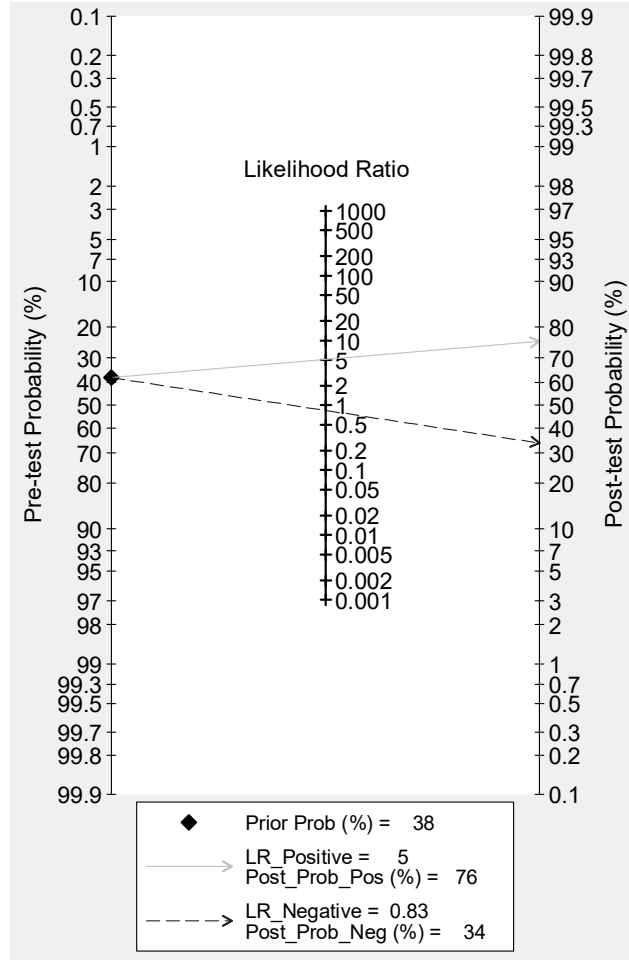
	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	-30,50443	19,31067	-1,58	0,212	-91,95961	30,95075
intercepto	6,41569	2,792411	2,30	0,105	-2,47101	15,30239

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.

Fonte: A autora, 2018.

A partir de um ambiente simulando a prevalência de doença de 38% (probabilidade pré-teste de doença), a probabilidade de um indivíduo com a doença ser detectado pela PET-TC era de 76%, enquanto a probabilidade de um não doente não ser detectado pela PET era de 34% (Figura 42), valores semelhantes aos obtidos para o grupo de todos os pacientes.

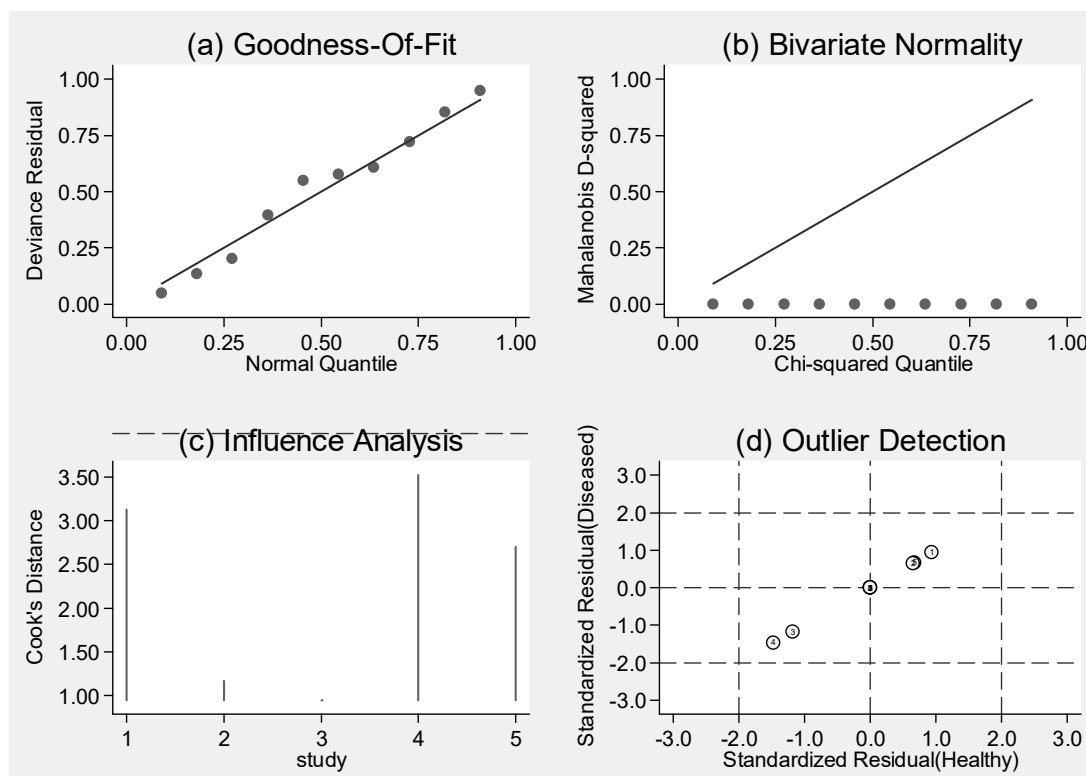
Figura 42 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste relativo à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, a Figura 43 apresenta os quatro gráficos relativos a (a) Goodness-of-fit; (b) teste de normalidade bivariada (c) análise de influência, e (d) detecção de *outliers*. Devido ao restrito número de artigos incluídos na análise, é necessário avaliar os resultados com cautela. Apesar da inspeção visual aparentar haver dois estudos com medidas extremas para sensibilidade que possivelmente poderia estar influenciando no resultado das estimativas sumárias de sensibilidade, o teste realizado não permitiu afirmar a existência de *outliers* neste subgrupo de estudos. Além disso, a retirada dos dois estudos em questão inviabiliza a realização das análises através da técnica estatística permeada pelo pacote MIDAS, não permitindo a realização de análise de sensibilidade para este grupo.

Figura 43 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; à acurácia de qualquer tipo de sistema PET no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma



Fonte: A autora, 2018.

Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente, para o grupo tipo histológico carcinoma de células escamosas

Quinze estudos traziam dados a análise para pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas. O Quadro 9 apresenta os estudos utilizados para realizar avaliação quantitativa dos dados de acurácia segundo tipo de equipamento utilizado. As análises com estudos que utilizaram PET simples encontram-se no Apêndice J.

Quadro 9 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de doença ganglionar regional (*status N*) para tipo histológico carcinoma de células escamosas e unidade de análise paciente, segundo tipo de equipamento utilizado

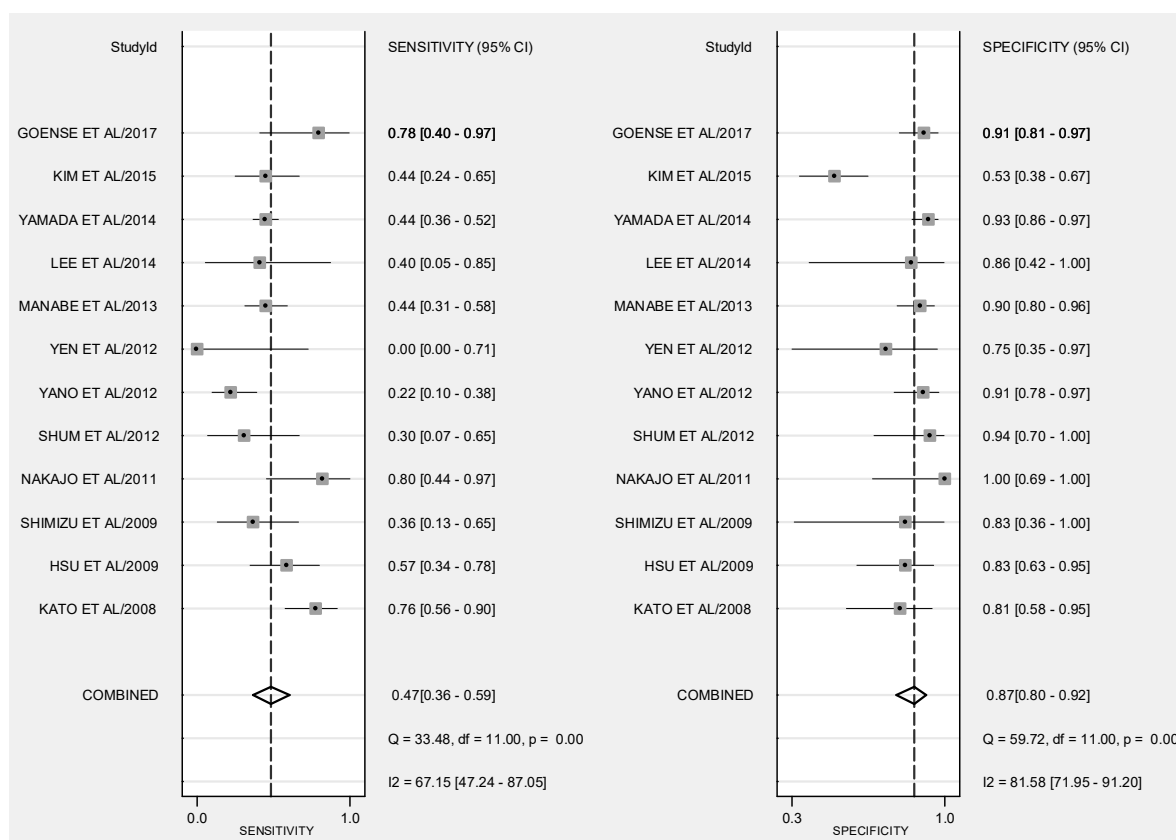
Grupo	Número de estudos	Referências
PET-TC	12	Kato et al. (2008); Hsu et al. (2009); Shimizu et al. (2009); Nakajo et al. (2011); Shum et al. (2012); Yano et al. (2012); Yen et al. (2012); Manabe et al. (2013); Lee et al. (2014); Yamada et al. (2014); Kim et al. (2015); Goense et al. (2017);
Todos os tipos de equipamentos	15	Block et al. (1997); Choi et al. (2000); Yoon et al. (2003); Kato et al. (2008); Hsu et al. (2009); Shimizu et al. (2009); Nakajo et al. (2011); Shum et al. (2012); Yano et al. (2012); Yen et al. (2012); Manabe et al. (2013); Lee et al. (2014); Yamada et al. (2014); Kim et al. (2015); Goense et al. (2017);

Fonte: A autora, 2018.

Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente, para tipo histológico carcinoma de células escamosas, em estudos que utilizaram PET-TC

Doze estudos traziam dados para a unidade de análise paciente e grupo pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas, com 787 pacientes, sendo 378 doentes e 409 não doentes. As medidas combinadas indicaram sensibilidade de 47% (IC 95% 36%–59%) e especificidade de 87% (IC 95% 80%–92%), apresentadas na Figura 44, na sequência, em conjunto com as medidas para cada estudo incluído nesta análise. Da mesma forma que na análise realizada para todos os pacientes (independente do tipo histológico), chama a atenção nestes resultados o estudo de Yen e colaboradores (2012), que apresenta sensibilidade de 0%, e pode estar contribuindo para a sensibilidade baixa observada.

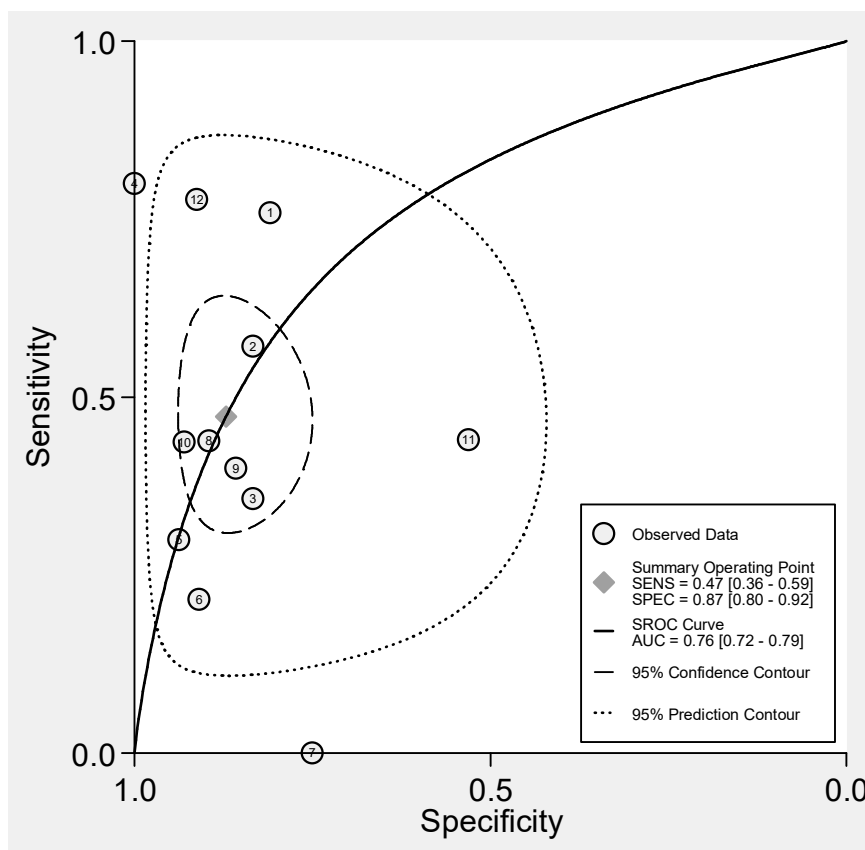
Figura 44 – Gráfico de Forest relativo à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

A probabilidade de doença pré-teste foi de 48%, com a área sob a curva sinalizando para acurácia apenas moderada de 76% (IC 95% 72%–79%) (Figura 45). Adicionalmente, foram realizadas estimativas para razão de verossimilhança positiva de 3,7 (IC 95% 2,1–6,4), verossimilhança negativa de 0,61 (IC 95% 0,48–0,77) e razão de chances diagnóstica de 6 (IC 95% 3–13). As estimativas sugerem baixa performance discriminatória do teste, de modo semelhante ao observado para aquelas obtidas para todos os pacientes independente do tipo histológico.

Figura 45 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



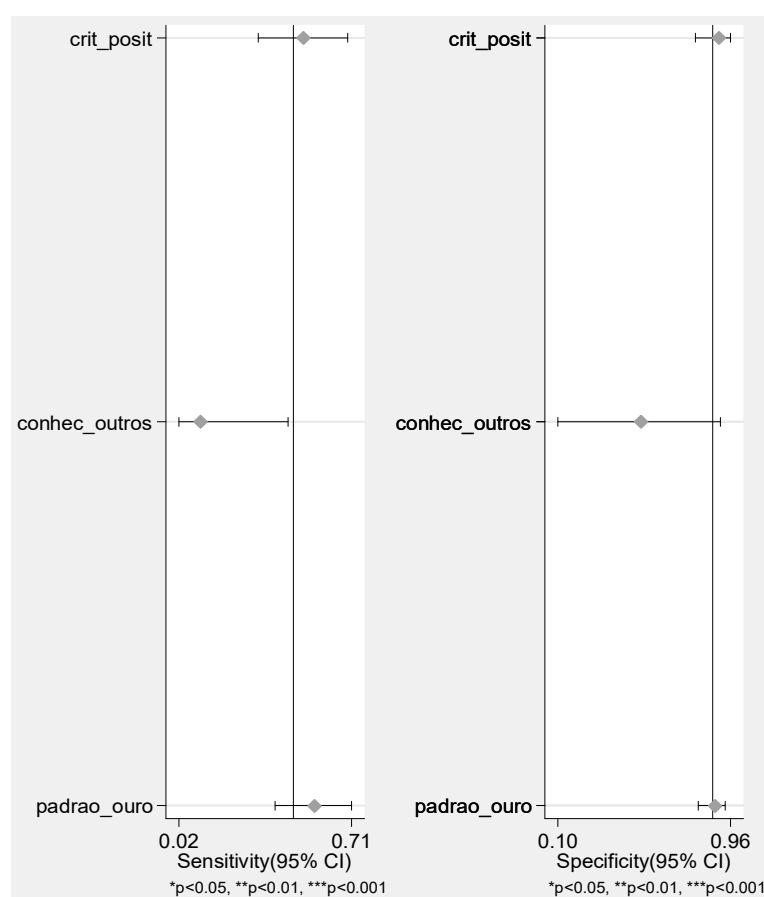
Fonte: A autora, 2018.

As estatísticas chi-quadrado e I^2 apontaram para a ocorrência de heterogeneidade substancial, com $Q=13,615$ ($p=0,001$) e $I^2=85\%$ (IC 95% 69%–100%), optando-se por realizar análise por metaregressão com objetivo de explorar as possíveis fontes de heterogeneidade. Como nas outras análises por metaregressão relacionadas anteriormente, utilizaram-se as variáveis critério de exame positivo (p10), conhecimento do resultado dos demais exames (p13), e padrão-ouro utilizado (e4) como co-variáveis. A utilização da variável tipo de estudo (e1) não foi possível neste modelo.

Os resultados da metaregressão para a análise de cada covariável nos resultados de sensibilidade e especificidade em separado não mostraram influência significativa das três covariáveis (Figura 46 e Tabela 29). Contudo, os resultados apresentados na Tabela 30 indicam presença de possível fonte de heterogeneidade

a partir da variável de conhecimento dos resultados dos outros testes ($p < 0,1$ e $I^2 > 50\%$).

Figura 46 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas relativa à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 29 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade relativa à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Critério de exame positivo	12	0,51 (0,33–0,69)	0,70	0,90 (0,78–0,96)	0,56
Conhecimento demais exames	12	0,10 (0,02–0,45)	0,07	0,51 (0,10–0,91)	0,28
Padrão-ouro utilizado	12	0,56 (0,40–0,71)	0,45	0,88 (0,80–0,93)	0,79

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

Tabela 30 – Análise por metaregressão para modelo conjunto relativa à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas

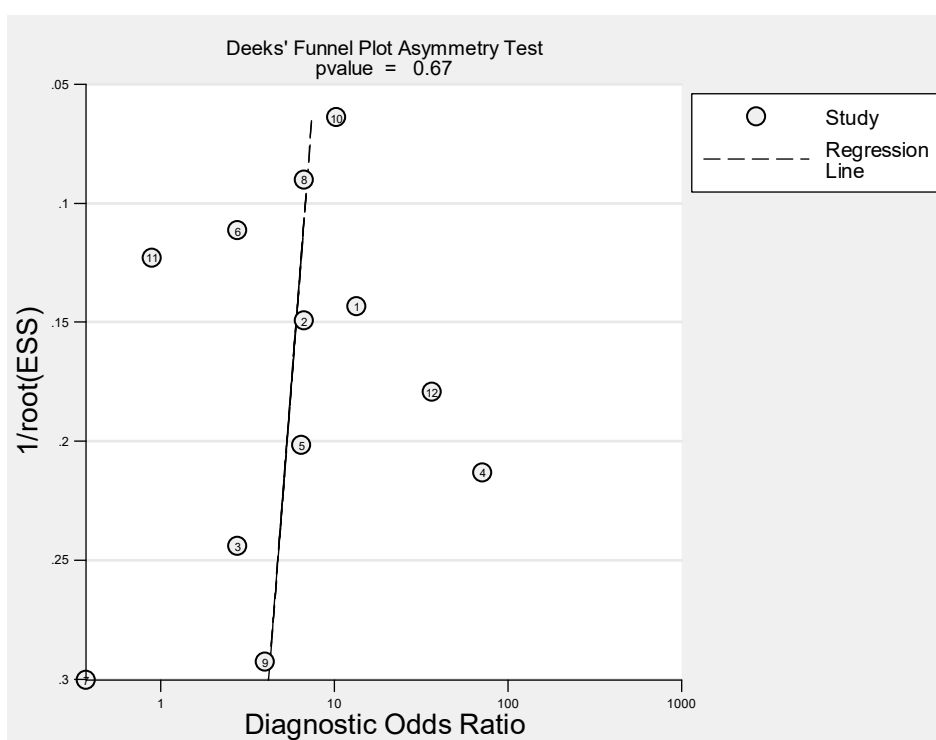
Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Critério de exame positivo	0,96	0,62	0	0	100
Conhecimento demais exames	86,81	0,00	98	96	99
Padrão-ouro utilizado	2,68	0,26	25	0	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

Para este grupo de estudos, não foi possível detectar a existência de viés de publicação, a partir de avaliação visual e valor do teste de assimetria de Deeks ($p=0,67$) (Figura 47 e Tabela 31).

Figura 47 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

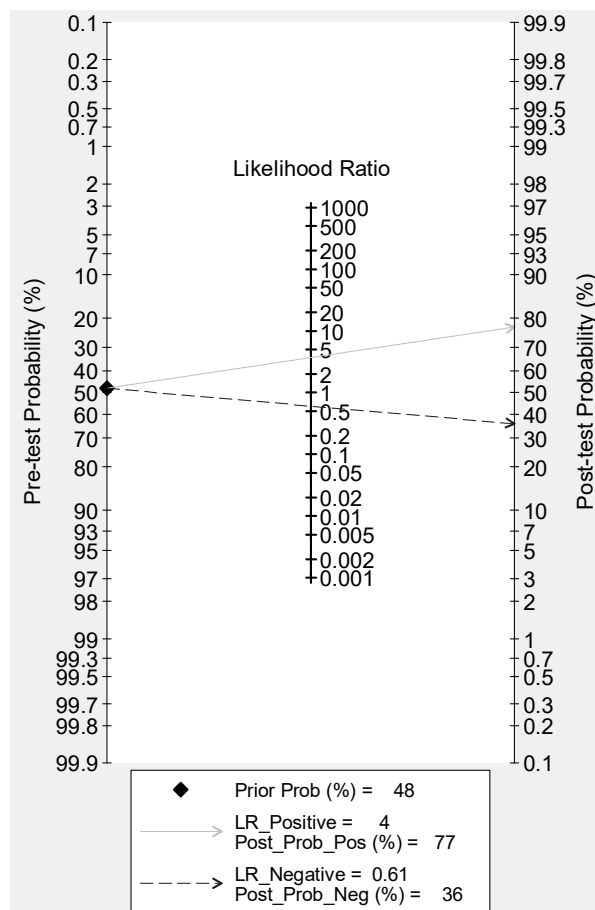
Tabela 31 – Viés de publicação apreciado pelas medidas estatísticas geradas conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas

	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	-2,430489	5,471891	-0,44	0,666	-14,62262	9,761643
intercepto	2,160567	0,7037178	3,07	0,012	0,592586	3,728548

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.
Fonte: A autora, 2018.

A probabilidade pré-teste de doença foi de 48%. Através da análise do gráfico de Fagan, obteve-se a probabilidade de um indivíduo com a doença ser detectado pela PET-TC de 77%, e a probabilidade de um doente não ser detectado pela PET-TC de 36% (Figura 48).

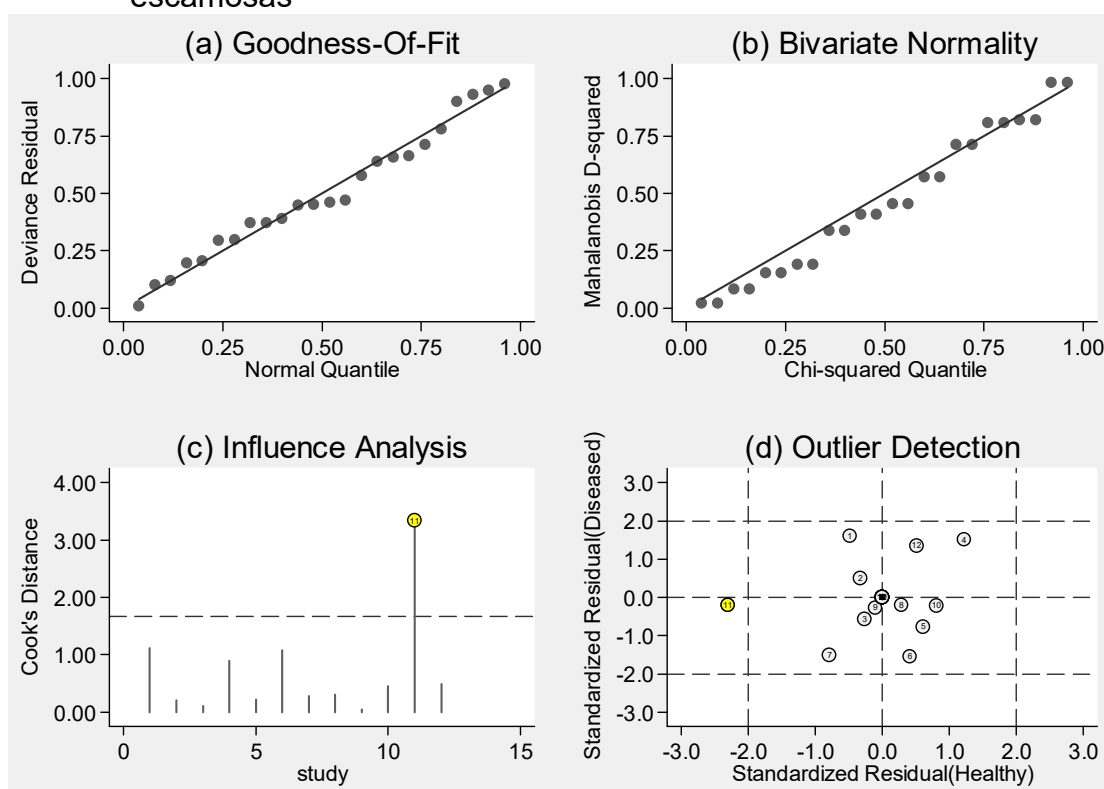
Figura 48 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, os resultados de Goodness-of-fit, o teste de normalidade bivariada, a análise de influência e a detecção de *outliers* são apresentados na Figura 49, onde destaca-se a possibilidade de um estudo estar atuando como *outlier*, possivelmente Yen e colaboradores (2012).

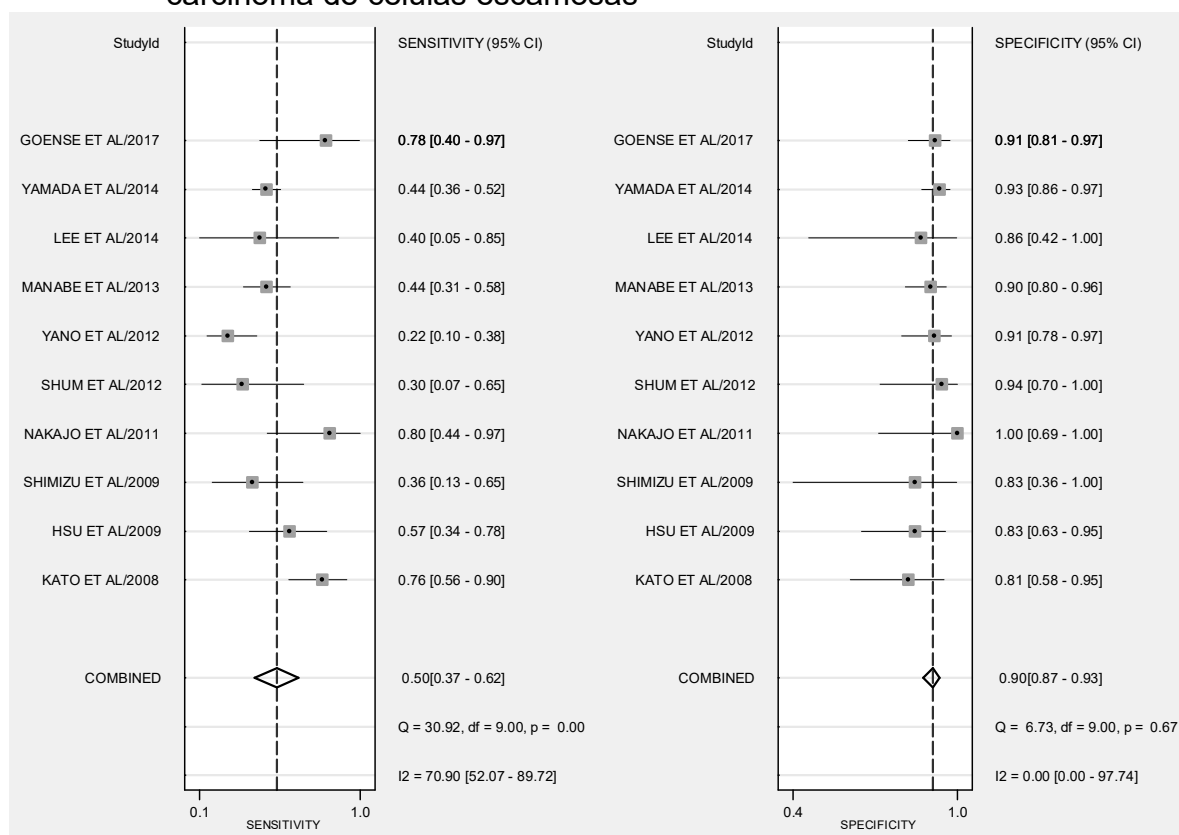
Figura 49 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

A partir de inspeção visual dos gráficos de Forest, realizou-se análise de sensibilidade dos resultados, a partir da retirada dos estudos de Yen (2012) e de Kim (2015) que poderiam estar impactando sobremaneira os resultados. As estimativas obtidas para esta análise de sensibilidade são apresentadas na Figura 50.

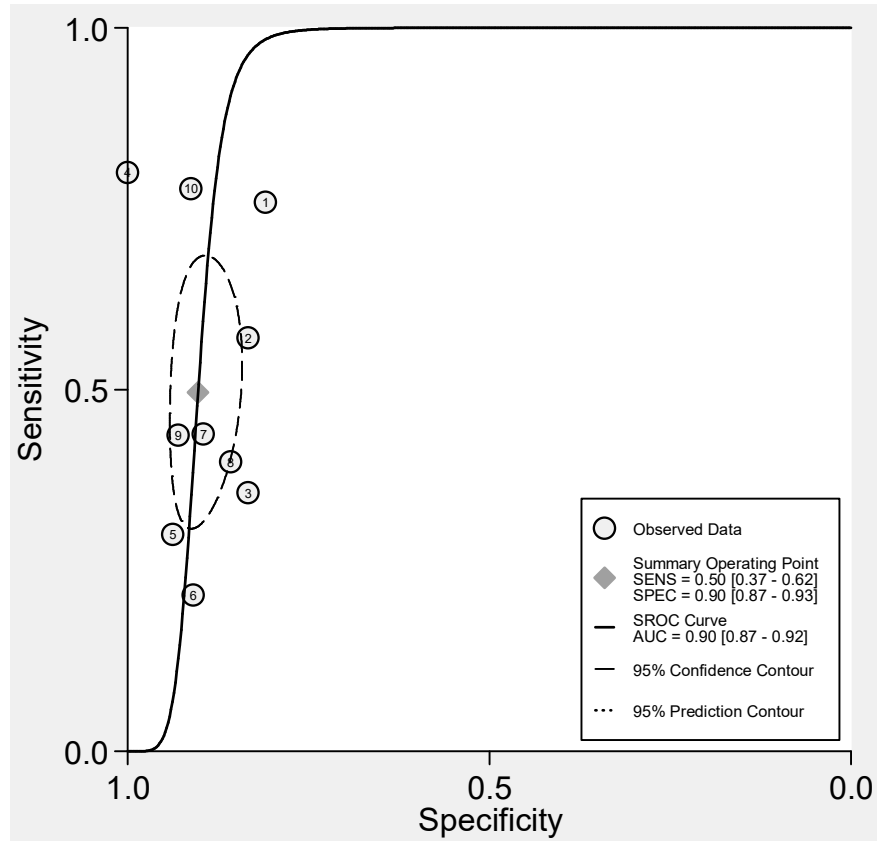
Figura 50 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

A retirada dos estudos em questão resultou em análise com 702 pacientes (350 doentes e 302 não doentes), e acarretou aumentos do valor da sensibilidade sumária de 47% para 50% (IC 95% 37%–62%), e da especificidade sumária de 87% para 90% (87%–93%). A estimativa de acurácia apresentou expressiva elevação (76% para 90%, com IC 95% 87%–92%) (Figura 51). Houve ganhos inexpressivos na razão de chances diagnóstica (de 6 para 9) e razão de verossimilhança positiva (de 3,7 para 5,1), enquanto a estimativa para verossimilhança negativa caiu de 0,61 para 0,56. Avaliação da heterogeneidade continuou apontando para presença de heterogeneidade substancial, apesar da redução no valor de ambas estatísticas ($Q = 8,268$, com $p = 0,008$ e $I^2 = 76\%$ com IC 95% 47%–100%).

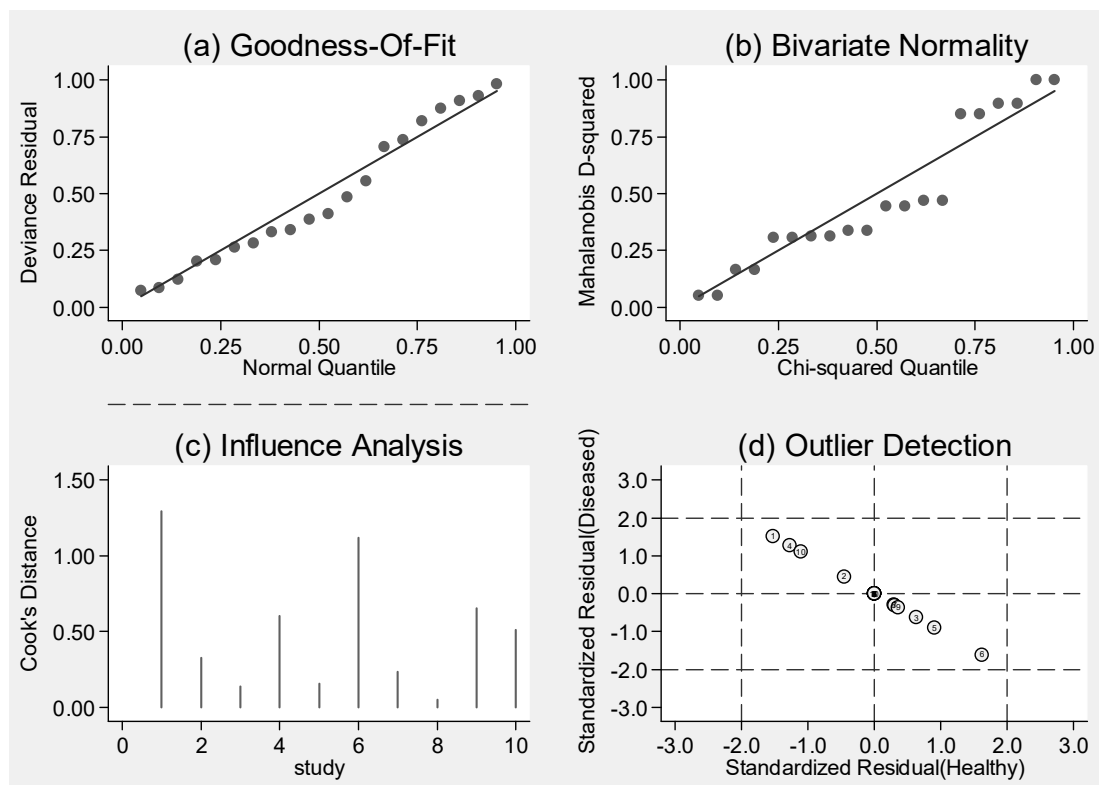
Figura 51 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

A avaliação quanto à presença de possíveis *outliers* na análise indicou, apesar da presença de heterogeneidade, não haver estudos remanescentes que pudessem estar atuando deste modo sobre os resultados (Figura 52). Desta forma, não foram realizadas análises de sensibilidade adicionais para este grupo.

Figura 52 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas

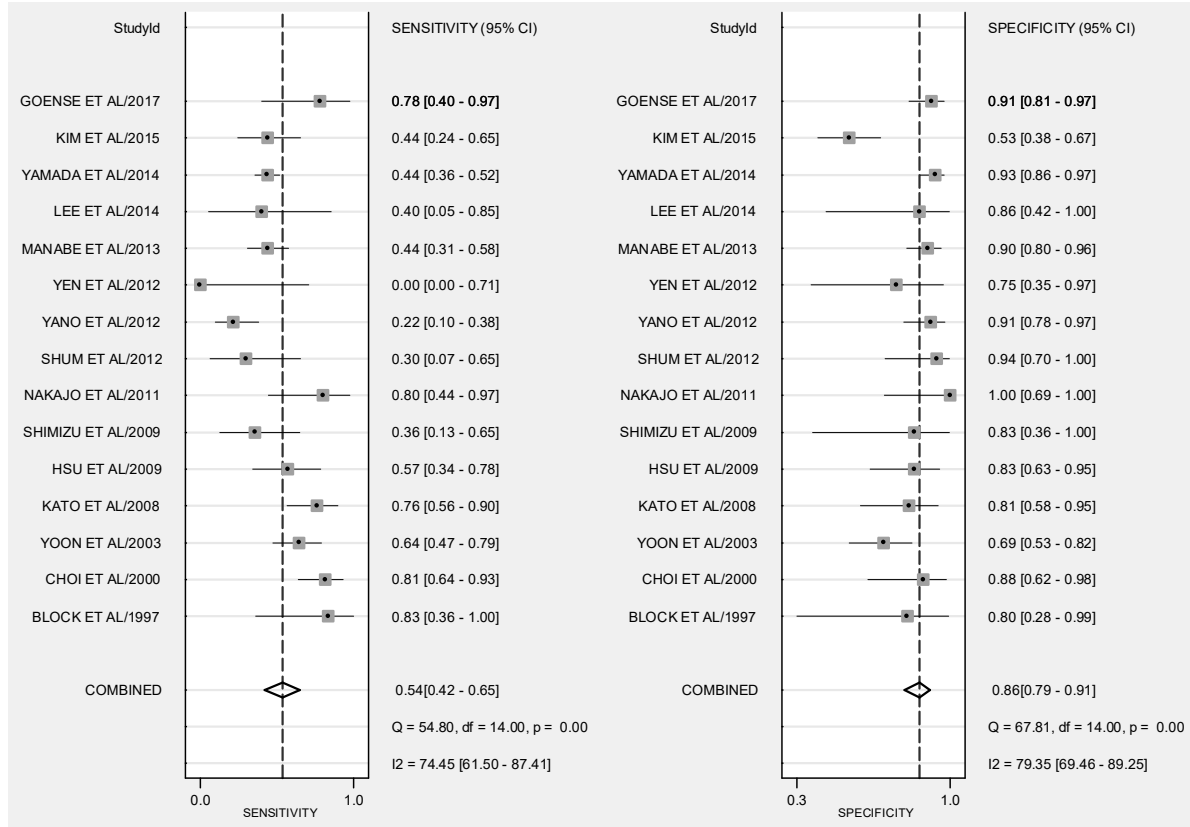


Fonte: A autora, 2018.

Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente, para tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do equipamento PET utilizado

Metanálise referente aos quinze estudos que traziam dados que permitiam esta análise (927 pacientes, 455 doentes e 472 não doentes) mostrou sensibilidade combinada de 54% (IC 95% 42%–65%) e especificidade de 86% (IC 95% 79%–91%). Assim como ocorreu na análise desse subgrupo histológico com utilização apenas de equipamento PET-TC, os estudos de Yen (2012) e Kim (2015) podem estar impactando nas estimativas sumárias obtidas (Figura 53).

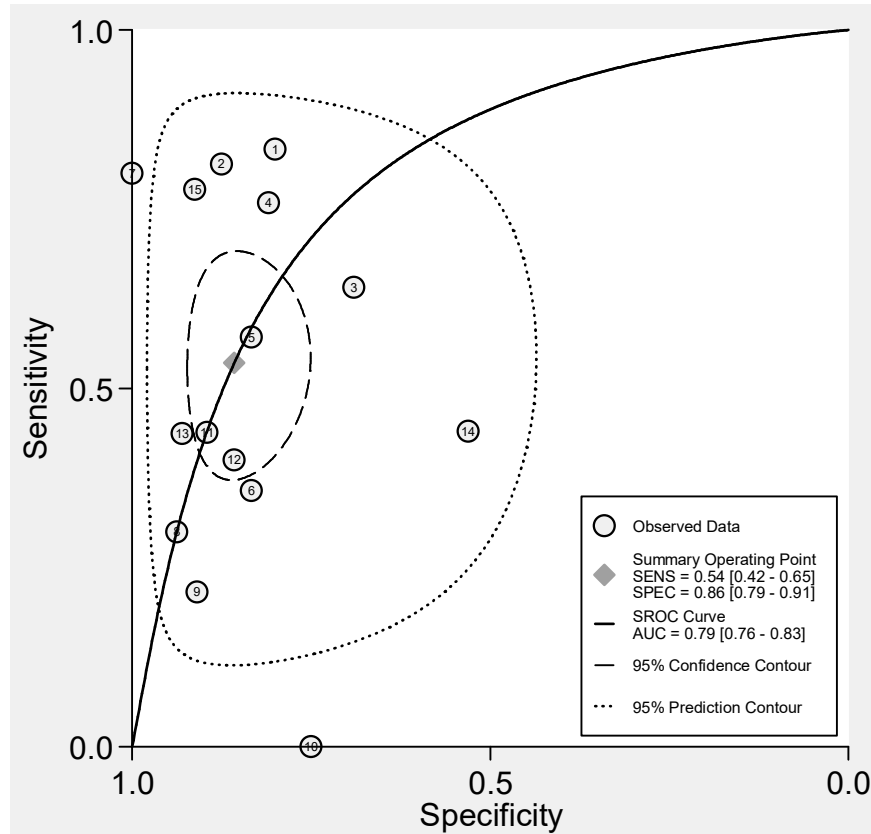
Figura 53 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado



Fonte: A autora, 2018.

A área sob a curva indica acurácia de 79% (IC 95% 76-83), usualmente avaliada como moderada (Figura 54). A razão de verossimilhança positiva foi estimada em 3,8 (IC 95% 2,4–6,0), a de verossimilhança negativa em 0,54 (IC 95% 0,42–0,70) e a razão de chances diagnóstica em 7 (IC 95% 4–13). Também nessa situação, valor informacional e a performance discriminatória do teste são baixos (DWAMENA; 2007).

Figura 54 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à metanálise de estudos para análise de doença regional (*status* N), com unidade de análise paciente, para tipo histológico carcinoma de células escamosas e qualquer tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Ocorrência de heterogeneidade substancial parece existir, com Q de 24,768 ($p=0,00$) e I^2 de 92% (IC 95% 84%–99%). Como nos casos precedentes, foi explorada as possíveis fontes de heterogeneidade a partir de análise por metaregressão, utilizando as variáveis tipo de estudo (e1), critério de exame positivo (p10), conhecimento do resultado dos demais exames (p13), e padrão-ouro utilizado (e4).

Apesar dos resultados da metaregressão apontarem para pouca influência das covariáveis sobre os resultados de sensibilidade e especificidade em separado (Tabela 32 e Figura 55), o tipo de estudo e conhecimento dos resultados dos outros exames configuram-se como potenciais fontes de heterogeneidade para os resultados como um todo (Tabela 33), apresentando indícios de heterogeneidade substancial ($p<0,1$ e $I^2>50\%$).

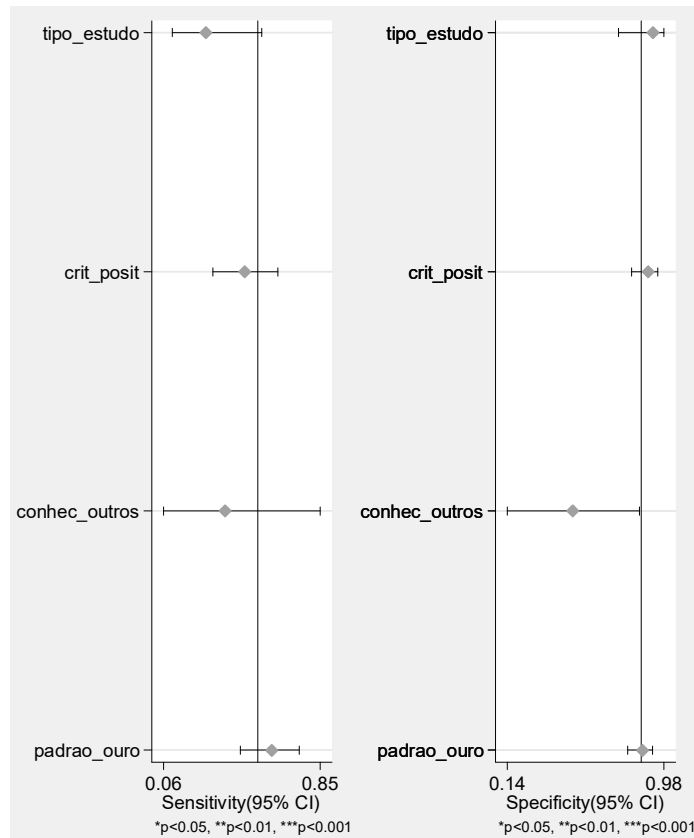
Tabela 32 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade relativa à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	15	0,27 (0,10–0,56)	0,10	0,92 (0,74–0,98)	0,41
Critério de exame positivo	15	0,47 (0,31–0,64)	0,50	0,90 (0,81–0,95)	0,39
Conhecimento demais exames	15	0,32 (0,06–0,85)	0,41	0,49 (0,14–0,85)	0,17
Padrão-ouro utilizado	15	0,61 (0,45–0,75)	0,50	0,87 (0,79–0,92)	0,82

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

Figura 55 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativa à acurácia do PETscan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 33 – Análise por metaregressão para modelo conjunto relativa à acurácia do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional (*status N*), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado

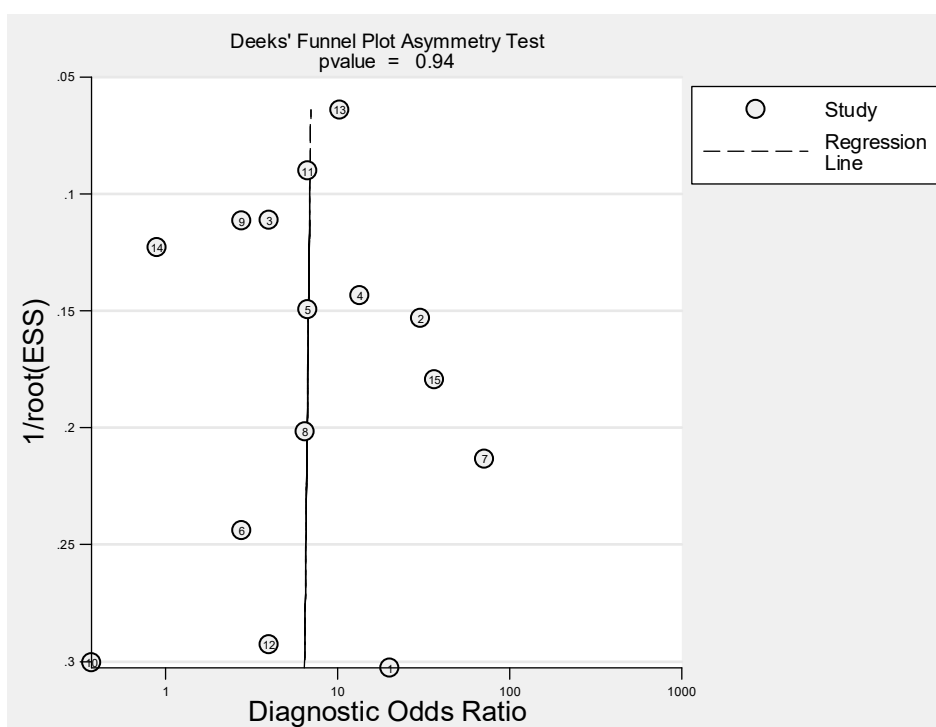
Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	16,94	0,00	88	76	100
Critério de exame positivo	2,68	0,26	25	0	100
Conhecimento demais exames	83,92	0,00	98	96	99
Padrão-ouro utilizado	1,93	0,38	0	0	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

Para este grupo de estudos, não foi possível detectar a existência de viés de publicação, a partir do valor do teste de assimetria de Deeks ($p=0,94$), apesar de inspeção visual parecer sugerir resultado distinto (Figura 56 e Tabela 34).

Figura 56 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional (*status N*), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado



Fonte: A autora, 2018.

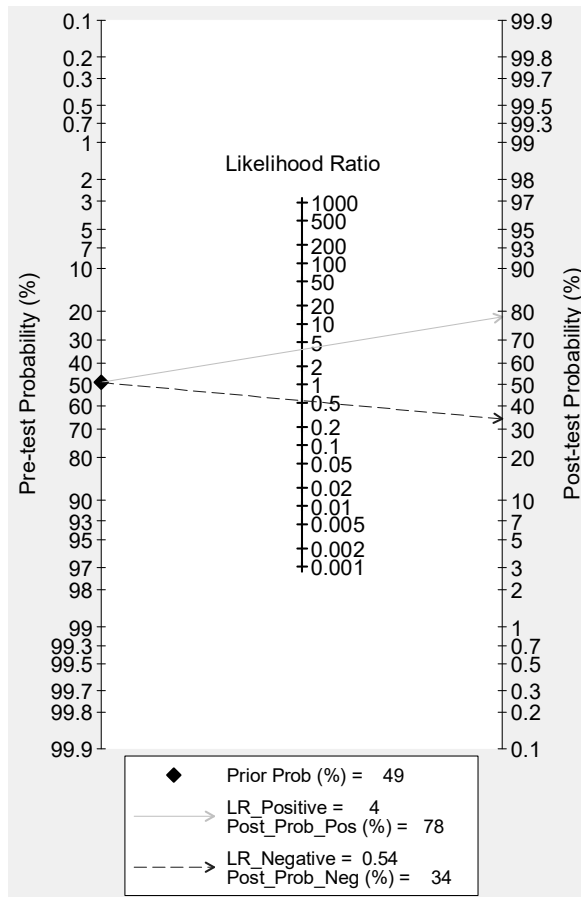
Tabela 34 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à metanálise de estudos para análise de doença ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, para tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado

	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	-0,349759	4,844917	-0,07	0,944	-10,81657	10,11705
intercepto	1,965443	0,6398565	3,07	0,009	0,5831166	3,347769

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.
 Fonte: A autora, 2018.

A partir do gráfico de Fagan, simulando ambiente onde a prevalência de doença corresponde à probabilidade pré-teste (49%), obteve-se probabilidades pós-teste de doença positiva de 78% e negativa de 34% (Figura 57).

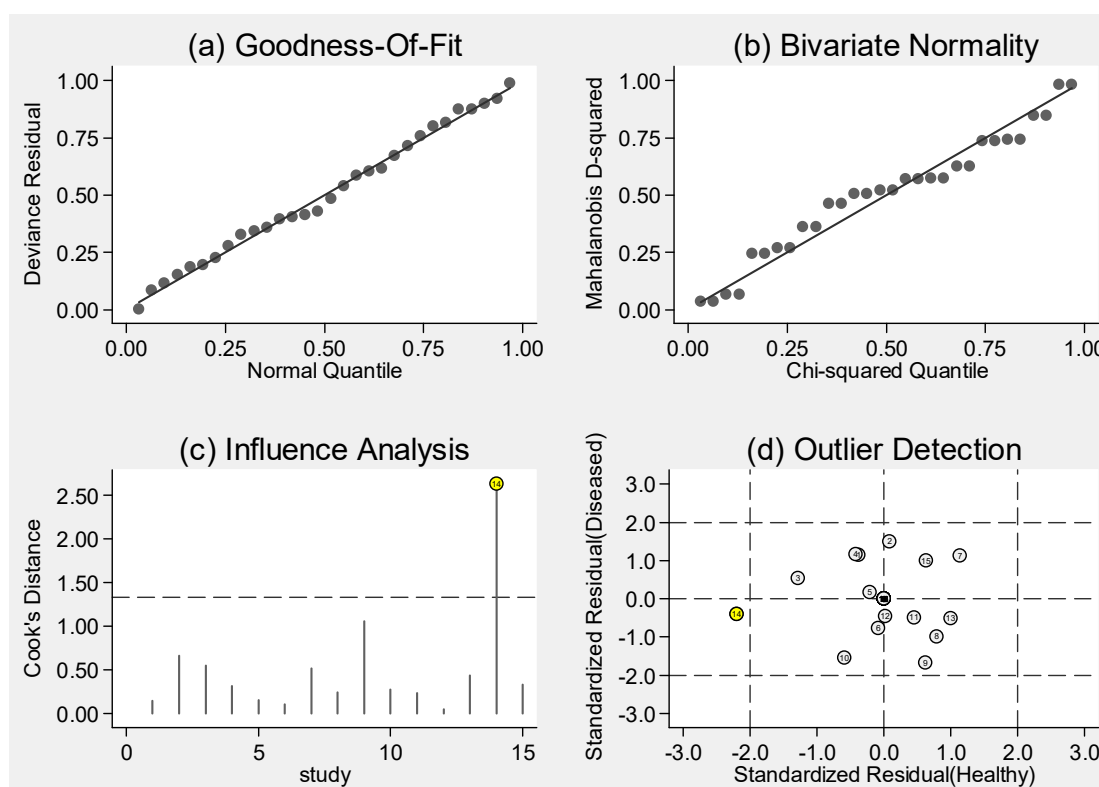
Figura 57 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, os resultados dos testes que permitem visualizar, além dos ajustes do modelo, a possível presença de *outliers* entre os estudos sugerem a possível presença de um estudo dentre aqueles selecionados para análise que exercia maior influência sobre os resultados (Figura 58).

Figura 58 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado



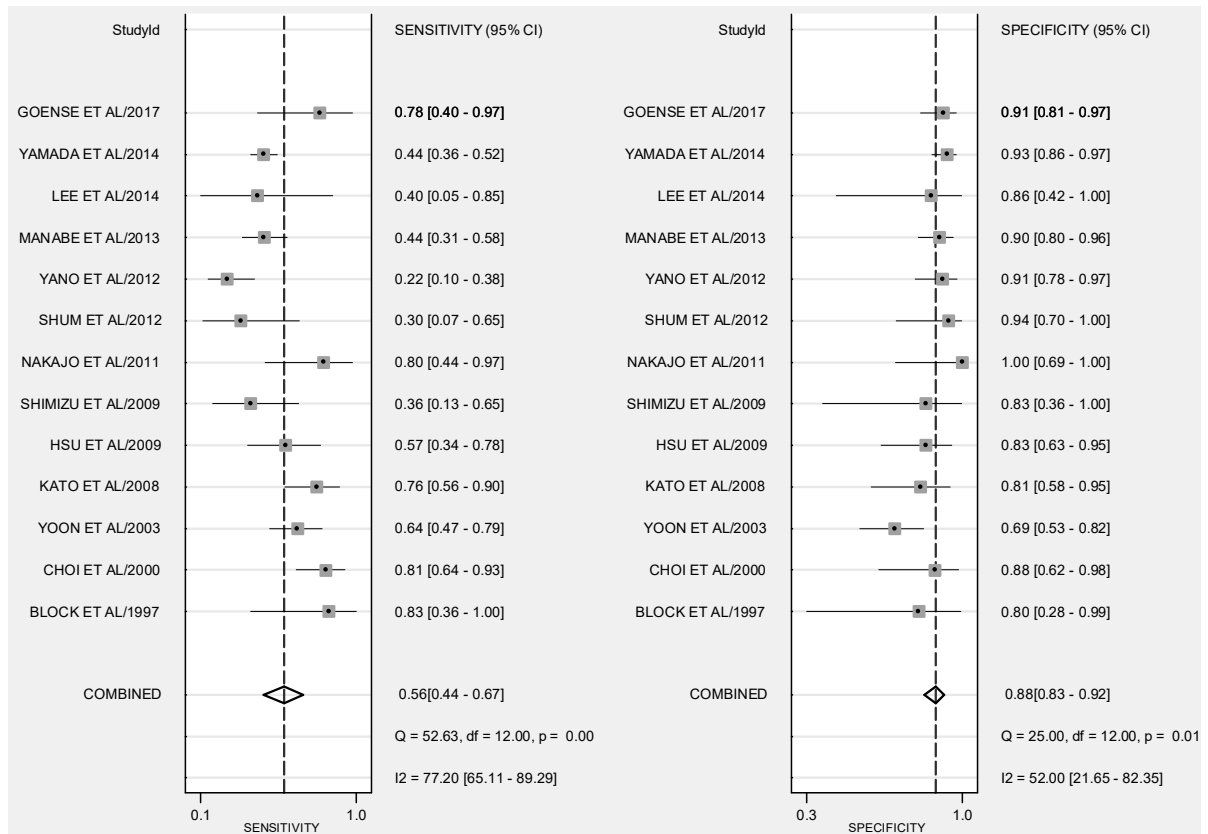
Fonte: A autora, 2018.

Desta maneira, e conjuntamente à inspeção visual dos gráficos de forest, optou-se pela realização de análise de sensibilidade com a retirada dos estudos de Yen e colaboradores (2012) e Kim e colaboradores (2015), para avaliar o seu impacto sobre os resultados das medidas combinadas, cujos resultados são apresentados na sequência (Figuras 59 e 60).

A nova análise, com 13 estudos e 842 pacientes (427 doentes e 415 não doentes, sugeriu que a retirada dos estudos acarretou em aumento apenas marginal nos valores de sensibilidade (de 54% para 56%, com IC 95% 44%–67%) e especificidade (de 86% para 88%, com IC 83%–92%), enquanto a medida sumária

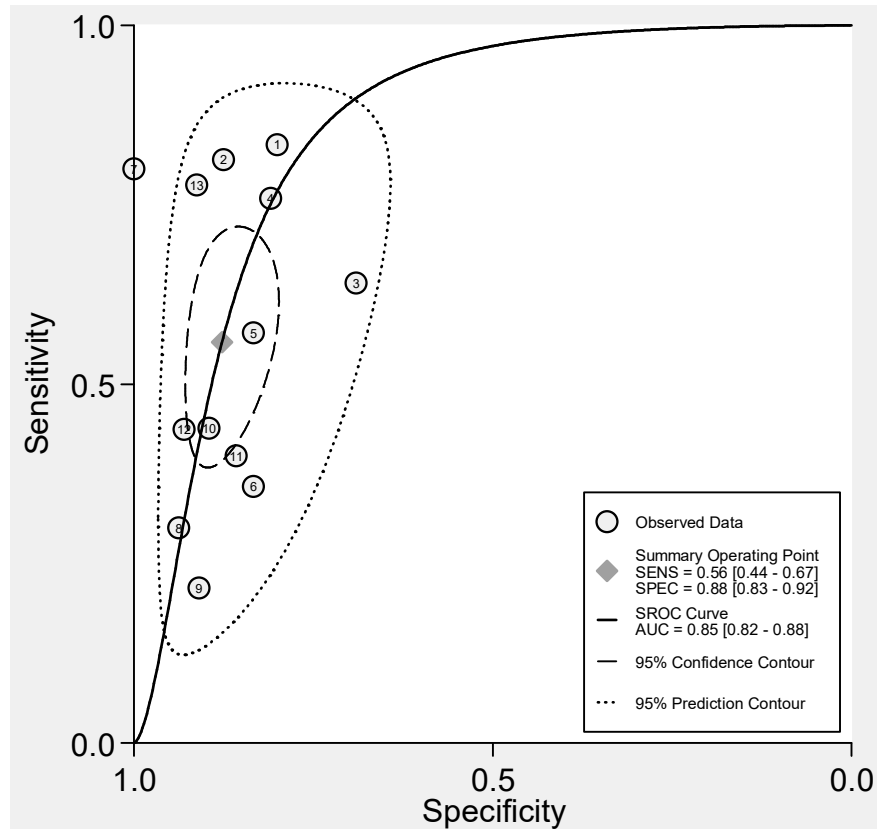
para acurácia aumentou de 79% para 85% (IC 95% 82%–88%). Em relação à avaliação de heterogeneidade, não houve mudanças significativas, mantendo-se indícios de presença de heterogeneidade (Q=20,868, com p=0,000 e I²=90% com IC 95% 81%–100%). Apesar da melhoria dos indicadores de valor informacional do teste, estes ainda apontam para baixo poder discriminatório da tecnologia (RVP=4,6, RVN=0,50 e odds ratio=9).

Figura 59 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado



Fonte: A autora, 2018.

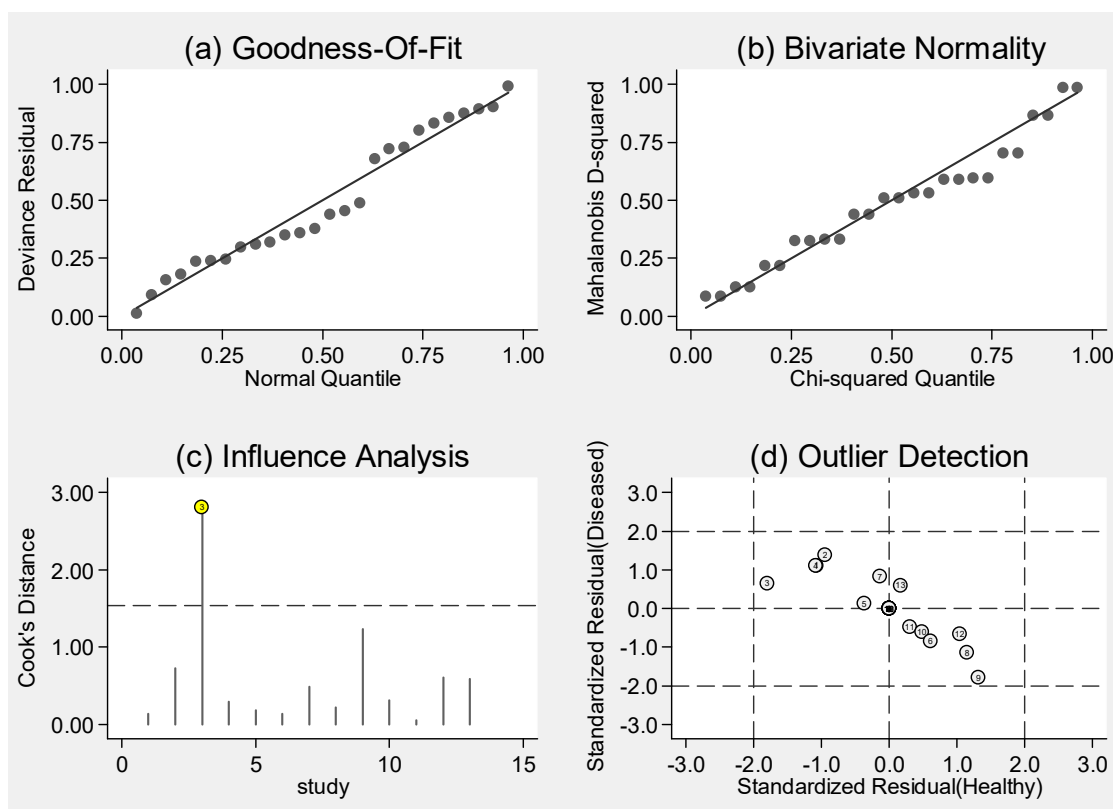
Figura 60 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para doença regional (*status N*) para avaliar a acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado



Fonte: A autora, 2018.

A avaliação da presença de possíveis estudos atuando como *outliers* passou a apontar para o trabalho de Yoon e colaboradores (2003) como exercendo influência sobre os resultados deste grupo (Figura 61). Entretanto, avaliação visual do gráfico de forest não sugeria medidas de sensibilidade e especificidade díspares dos demais estudos, levando à opção de não se realizar análises adicionais para este grupo de estudos.

Figura 61 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do sistema PET utilizado



Fonte: A autora, 2018.

6.6.2 Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão

Vinte e um estudos possuíam dados para a avaliação ganglionar regional (*status N*) com base na unidade de análise lesão. O Quadro 10 apresenta os estudos utilizados para realizar avaliação quantitativa dos dados de acurácia para cada tipo de equipamento utilizado, com os resultados para os estudos que utilizaram equipamento PET simples presentes no Apêndice J.

Quadro 10 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de doença regional (*status* N) e unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico

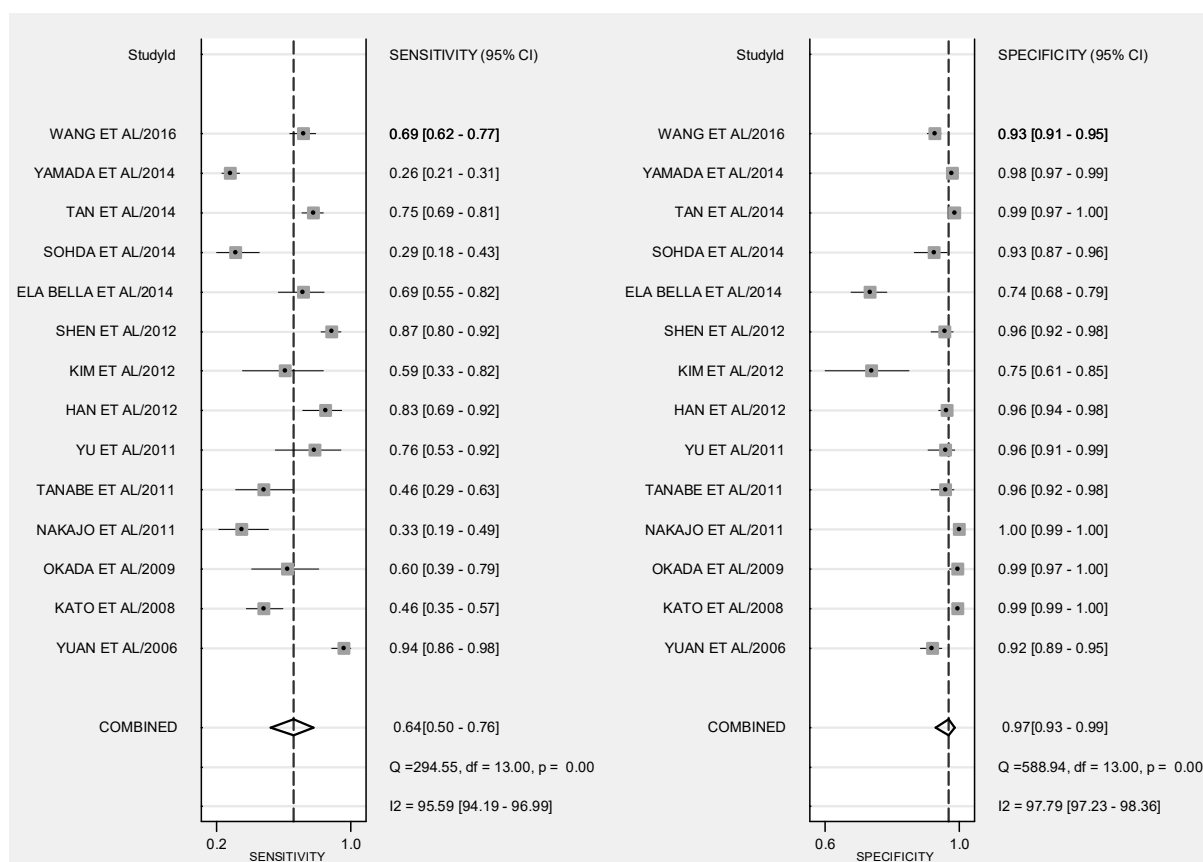
Tipo de sistema PET	Número de estudos	Referências
PET-TC	14	Yuan et al. (2006); Kato et al. (2008); Okada et al. (2009); Nakajo et al. (2011); Tanabe et al. (2011); Yu et al. (2011); Han et al. (2012); Kim et al. (2012); Shen et al. (2012); Ela Bella et al. (2014); Sohda et al. (2014); Tan et al. (2014); Yamada et al. (2014); Wang et al. (2016).
Todos os tipos de equipamentos	21	Choi et al. (2000); Flamen et al. (2000); Kim et al. (2001); Himeno et al. (2002); Yoon et al. (2003); Kato et al. (2005); Yuan et al. (2006); Kato et al. (2008); Hu et al. (2009); Okada et al. (2009); Nakajo et al. (2011); Tanabe et al. (2011); Yu et al. (2011); Han et al. (2012); Kim et al. (2012); Shen et al. (2012); Ela Bella et al. (2014); Sohda et al. (2014); Tan et al. (2014); Yamada et al. (2014); Wang et al. (2016).

Fonte: A autora, 2018.

6.6.2.1 Acurácia do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão, nos estudos que utilizaram equipamento PET-TC e independente do tipo histológico

Catorze estudos traziam dados para a unidade de análise lesão e todos os pacientes (independente do tipo histológico), com 6.787 lesões (linfonodos ou metástases) avaliadas, sendo 1.219 com *status* de doentes e 5.568 com *status* sem doença. As medidas combinadas apontaram para sensibilidade de 64% (IC 95% 50%–76%) e especificidade de 97% (IC 95% 93%–99%) (Figura 62).

Figura 62 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico

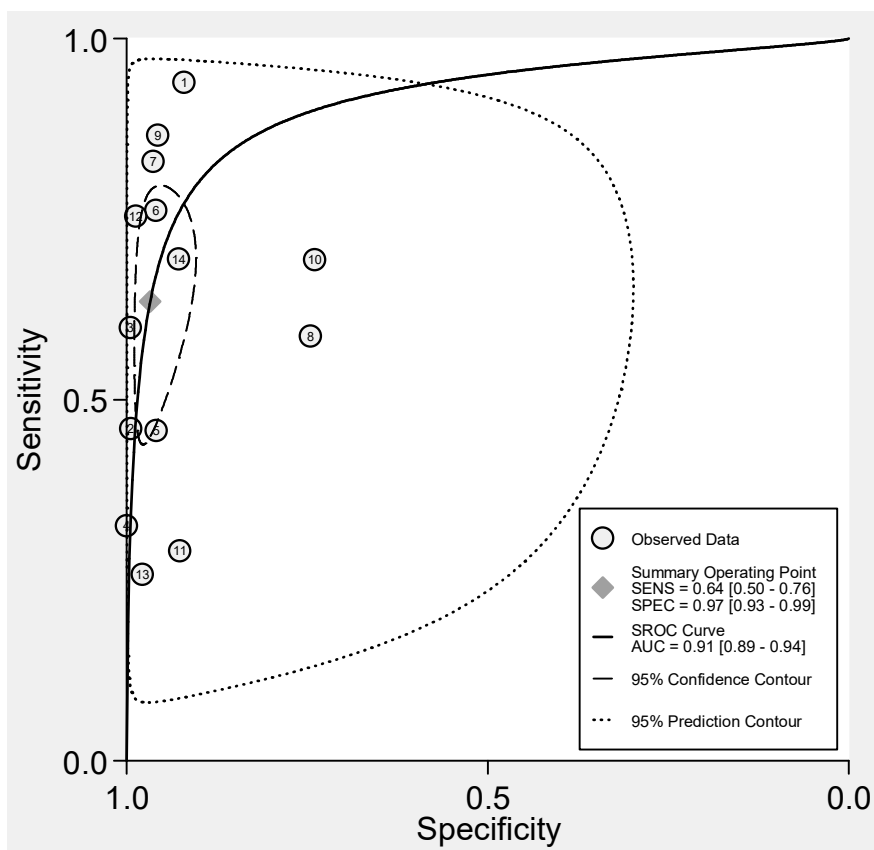


Fonte: A autora, 2018.

Chamam a atenção nos resultados, os estudos de Nakajo (2011), Yamada (2014) e Sohda (2014), com valores para sensibilidade inferiores a 35%, além dos de Kim (2012) e Ela Bella (2014), com especificidades distoantes dos demais estudos, inferior ou igual a 75%. Estes estudos podem estar impactando nas estimativas observadas nesta análise.

A área sob a curva sinalizou para acurácia de 91% (IC 95% 89%–94%), valor considerado alto (Figura 63). A probabilidade de doença pré-teste foi de 18%. Foram apresentadas adicionalmente estimativas para razão de verossimilhança positiva de 19,4 (IC 95% 9,3–40,5), verossimilhança negativa de 0,38 (IC 95% 0,26–0,54) e razão de chances diagnóstica de 52 (IC 95% 23–117). Para este grupo, o teste parece possuir um alto poder diagnóstico discriminatório, por seus valores de $LR+ > 10$, e razão de chances diagnóstica mais alto em relação às demais análises.

Figura 63 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Avaliação da heterogeneidade a partir das estatísticas chi-quadrado e I^2 apontaram para ocorrência de heterogeneidade substancial, com $Q=310,675$ ($p=0,000$) e $I^2=99\%$ (IC 95% 99%–100%). Estes resultados sugerem que 99% da variação nos resultados poderia ser atribuída mais à heterogeneidade entre os estudos do que ao acaso.

A partir da constatação da presença de heterogeneidade nos resultados acima mencionada, optou-se pela realização de análise por metaregressão. Pretendeu-se utilizar neste modelo, como covariáveis, as variáveis tipo de estudo (e1), critério de exame positivo (p10), conhecimento do resultado dos demais exames (p13), e padrão-ouro utilizado (e4). Entretanto, a realização da análise só foi possível com as covariáveis tipo de estudo (e1), critério de exame positivo (p10), possivelmente pelo fato de todos os estudos nesta análise terem utilizado o mesmo

padrão ouro, e apenas nove estudos terem apresentado informação sobre conhecimento dos resultados dos demais exames.

Os resultados da metaregressão são apresentados nas Tabelas 35 e 36 e na Figura 64, e apontaram para influência de ambas as variáveis nos resultados globais (sobre as medidas de heterogeneidade chi-quadrado e I^2), e individualmente sobre os valores de sensibilidade e especificidade. O tipo de estudo impactou significativamente sobre os resultados de sensibilidade ($p < 0,001$), enquanto o critério de positividade utilizado (visual, SUV ou ambos) influenciou os resultados de especificidade ($p < 0,05$).

Tabela 35 – Análise por metaregressão gerada para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	14	0,17 (0,06–0,37)	0,00	0,97 (0,76–1,00)	0,86
Critério de exame positivo	14	0,51 (0,30–0,72)	0,33	0,99 (0,97–1,00)	0,03

Legenda: Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

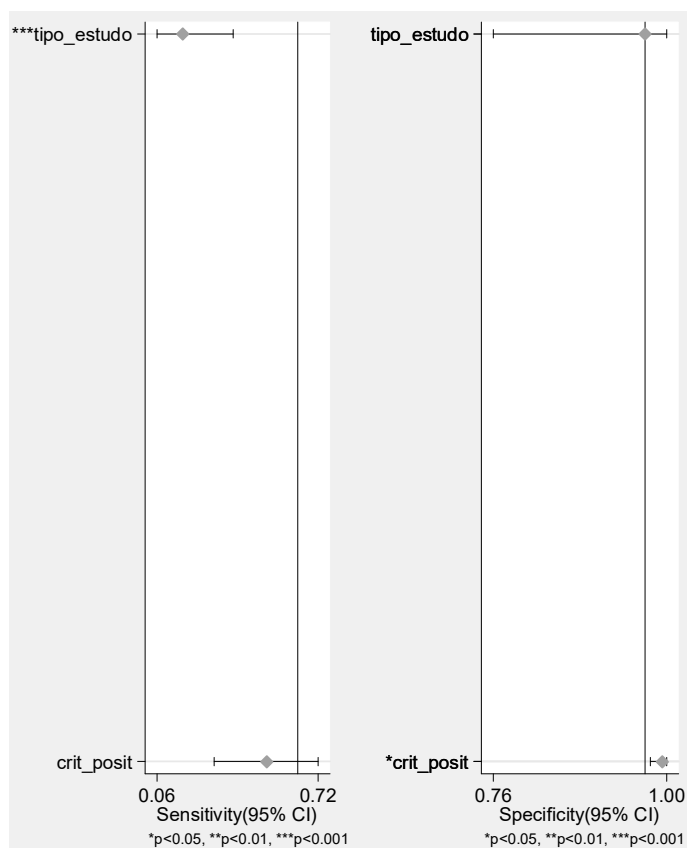
Tabela 36 – Análise por metaregressão gerada para modelo conjunto, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico

Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I^2	I^2 - lim inf	I^2 - lim sup
Tipo de estudo	55,34	0,00	96	94	99
Critério de exame positivo	8,20	0,02	76	46	100

Legenda: lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

Figura 64 – Análise por metaregressão univariável e análises de subgrupo para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Para este grupo de estudos, avaliados através de inspeção visual, e estatística gerada pelo teste de assimetria de Deeks ($p=0,82$), não há indícios de presença de viés de publicação estatisticamente significativa (Tabela 37 e Figura 65).

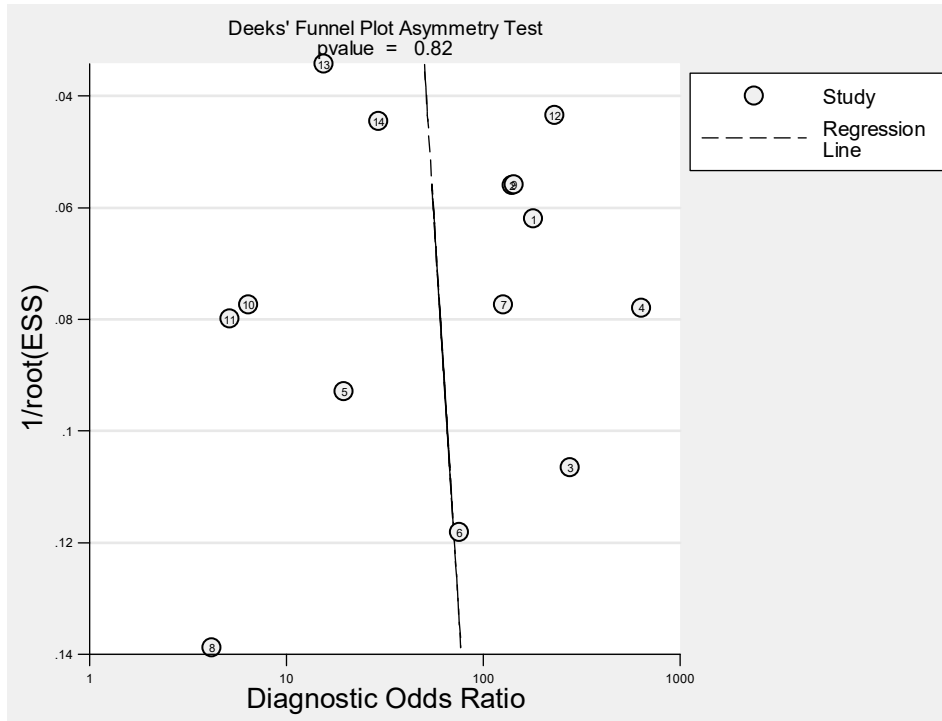
Tabela 37 – Viés de publicação apreciado pelas medidas estatísticas geradas conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico

	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	4,099559	17,53975	0,23	0,819	-34,11627	42,31538
intercepto	3,773563	1,068337	3,53	0,004	1,445856	6,10127

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.

Fonte: A autora, 2018.

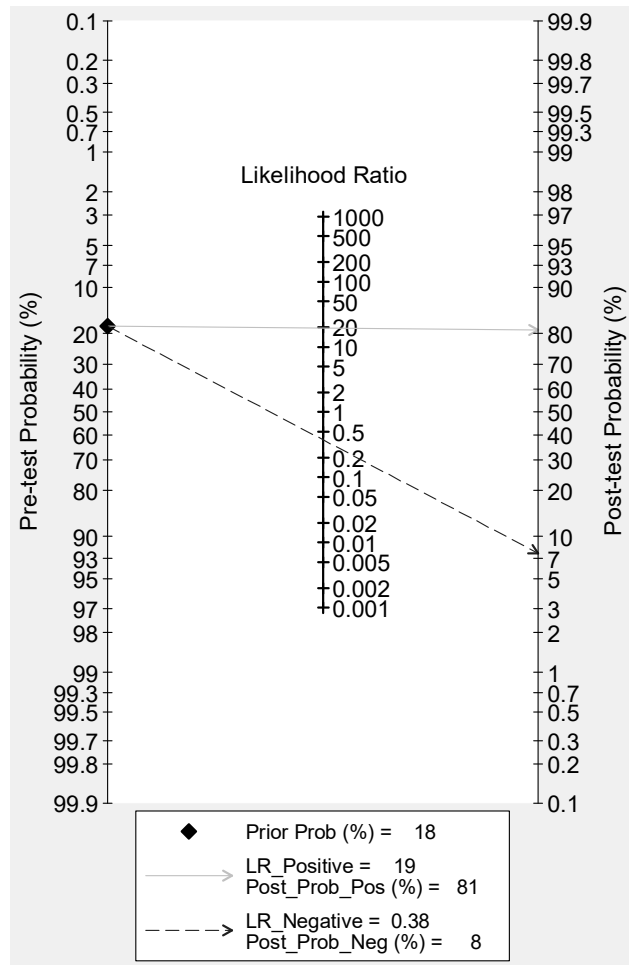
Figura 65 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

A partir da probabilidade pré-teste de doença de 18%, a análise através do gráfico de Fagan indicou probabilidade de um indivíduo com a doença ser detectado pela PET-TC de 81%, enquanto a probabilidade de um doente não ser detectado pela PET foi de 8% (Figura 66).

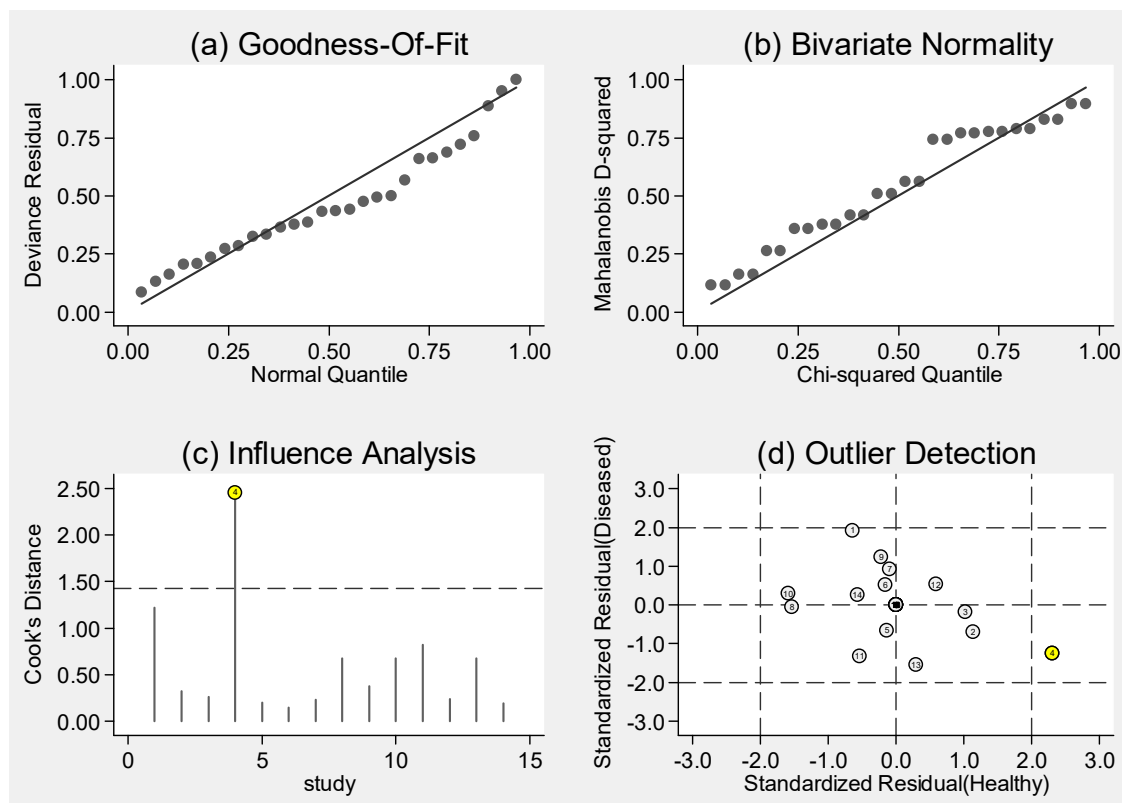
Figura 66 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, a Figura 67 apresenta os quatro gráficos relativos a (a) Goodness-of-fit; (b) teste de normalidade bivariada (c) análise de influência, e (d) detecção de *outliers*, que neste caso sinalizou a presença de um *outlier*, o qual parece exercer considerável influência nos resultados.

Figura 67 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico

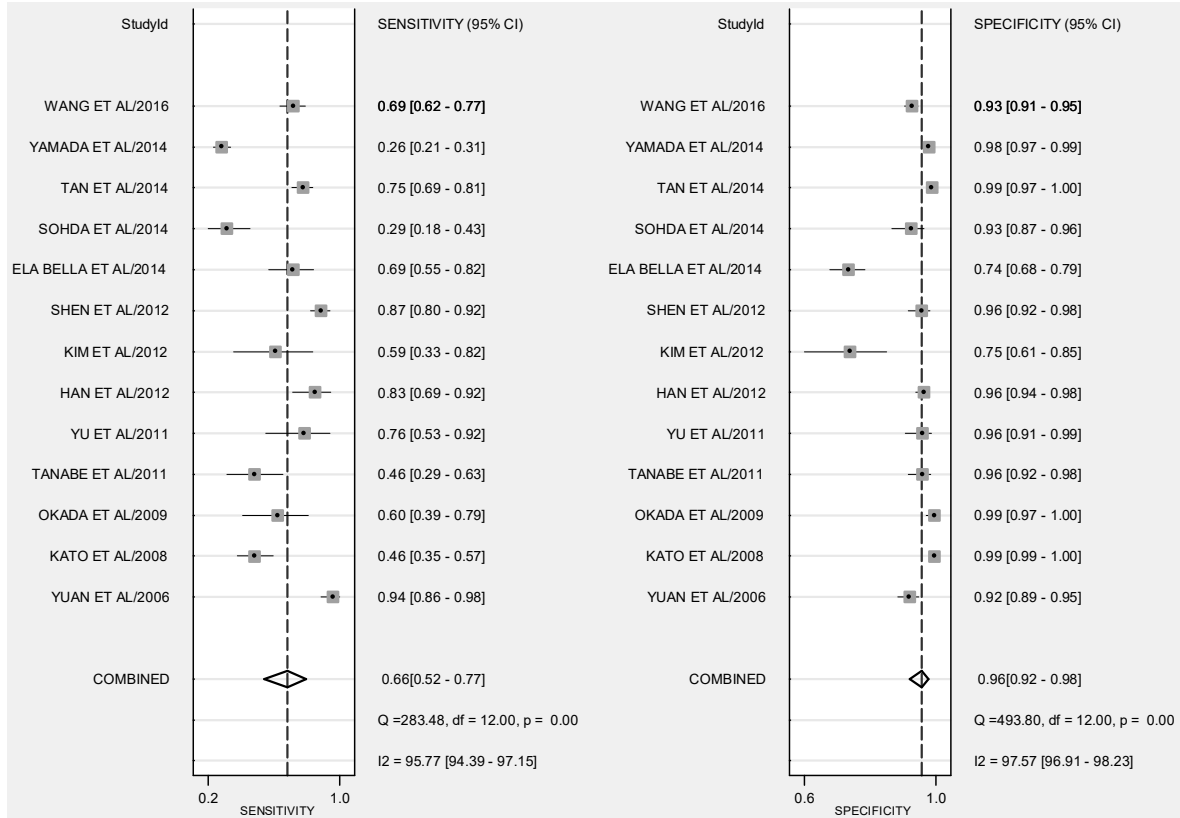


Fonte: A autora, 2018.

Apesar da dificuldade em detectar, a partir dos gráficos de Forest, exatamente qual o estudo fonte dessa influência sobre os resultados, optou-se pela realização de análise de sensibilidade com a retirada do estudo indicado pelo gráfico como exercendo maior influência sobre os resultados (estudo 4, correspondente a Nakajo et al., 2011).

A retirada do estudo em questão gerou aumento marginal no valor de sensibilidade de 64% para 66% (IC 95% 52%–77%), e de acurácia de 91% para 92% (IC 95% 90%–94%), na mesma maneira em que houve decréscimo na especificidade de 97% para 96% (92%–98%) (Figuras 68 e 69).

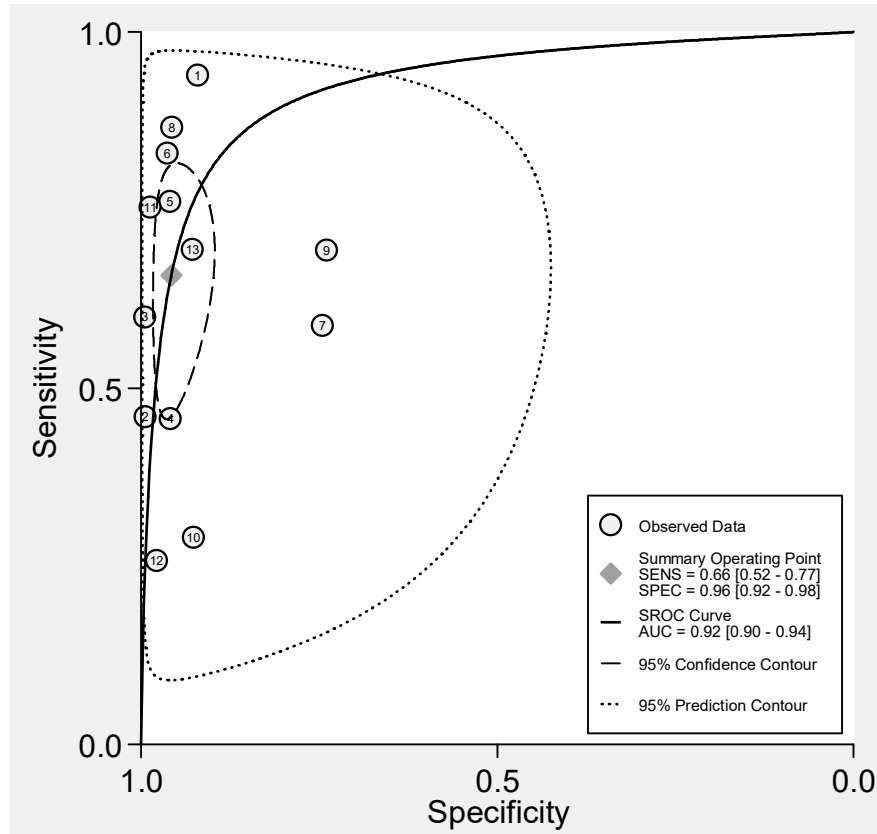
Figura 68 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Avaliação da heterogeneidade ainda sinalizou presença de heterogeneidade substancial (Q=263,001 com p=0,000, e I²=99% com IC 95% 99%–100%). Desta forma, decidiu-se por não se efetuar outras avaliações dos possíveis impactos da retirada do estudo na análise, dado sua pouca relevância para as medidas sumárias principais e heterogeneidade remanescente.

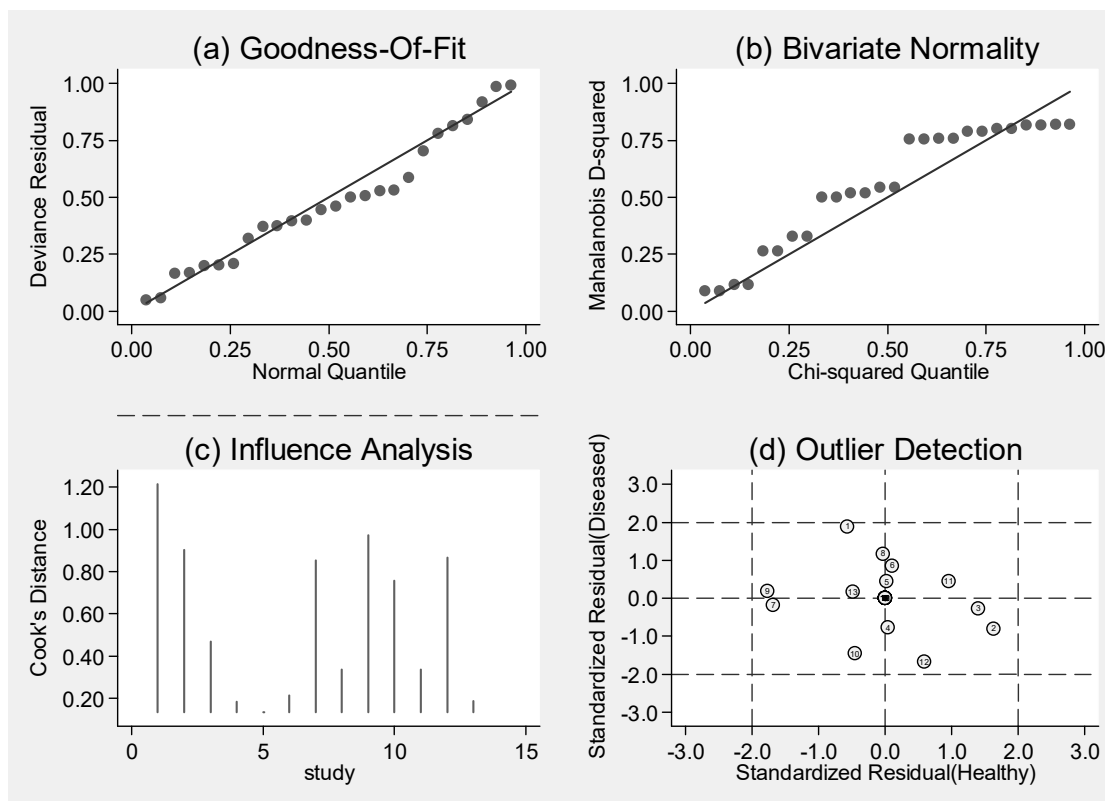
Figura 69 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Apesar da indicação da presença de heterogeneidade nos resultados para este grupo, não há indícios da presença de estudos que pudessem estar atuando como *outliers* nos resultados (Figura 70).

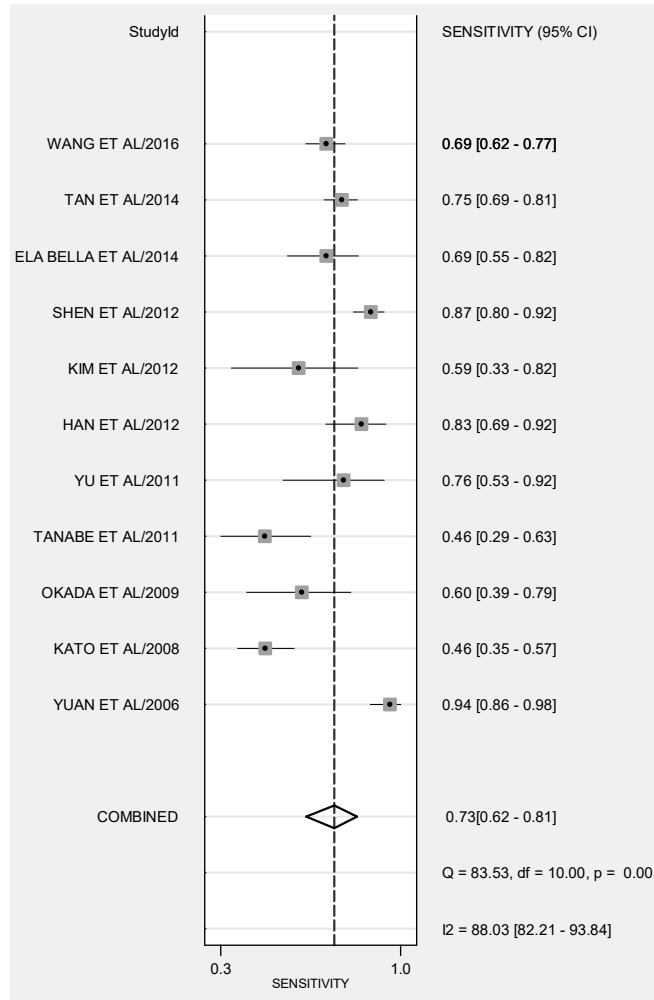
Figura 70 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Entretanto, a partir de avaliação visual dos gráficos de forest da análise originais, que contêm diversos estudos aparentando impactar sobremaneira as medidas de sensibilidade e especificidade em separado, optou-se pela realização de uma análise adicional, em separado para cada medida sumária. Na primeira, apenas para a sensibilidade, foram excluídos do grupo de 14 estudos os trabalhos de Yamada (2014), Sohda (2014) e Nakajo (2011). O resultado pode ser observado na Figura 71.

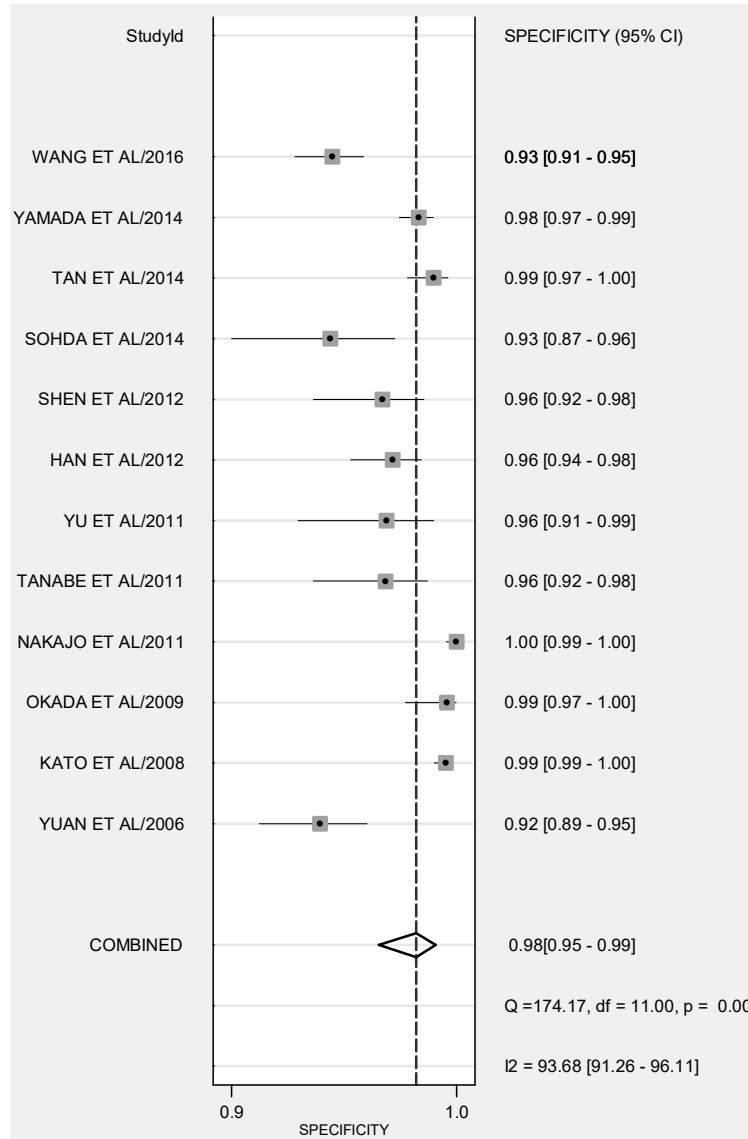
Figura 71 – Gráfico de Forest para sensibilidade relativo à análise de sensibilidade adicional realizada para para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Na segunda análise, foram excluídos os estudos de Ela Bella (2014) e de Kim (2012), com o objetivo de aferir o impacto destes na estimativa de especificidade (Figura 72).

Figura 72 – Gráfico de Forest para especificidade relativo à análise de sensibilidade adicional realizada para para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



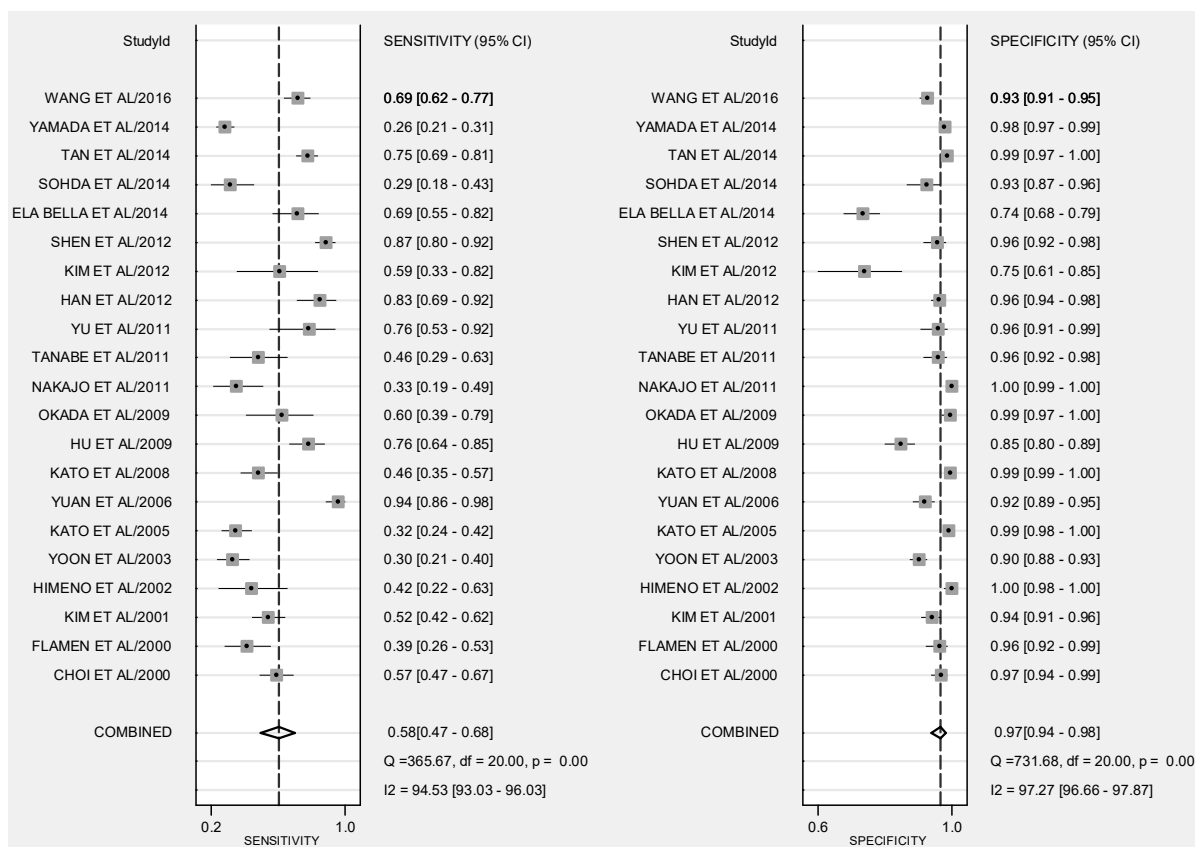
Fonte: A autora, 2018.

Pode-se observar que, enquanto a estimativa para sensibilidade aumentou de maneira significativa, de 64% para 73% (IC 95% 62%–81%), a retirada dos estudos que pareciam afetar a estimativa para especificidade acarretou em aumento apenas discreto, de 97% para 98% (IC 95% 95%–99%).

6.6.2.2 Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão, independente do equipamento PET utilizado e do tipo histológico

Vinte e um estudos foram utilizados nesta análise, correspondendo ao total de 10.303 lesões (linfonodos ou metástases) avaliadas, sendo 1.787 com *status* de doentes e 8.516 com *status* sem doença. A sensibilidade combinada foi de 58% (IC 95% 47%–68%) e especificidade de 97% (IC 95% 94%–98%) (Figura 73). Destacam-se neste grupo de trabalhos, apesar da dispersão dos estudos ao longo da faixa de valores possíveis para sensibilidade, o estudo de Yamada e de Sohda (ambos de 2014), com sensibilidade inferior à 30%, assim como os de Ela Bella (2014) e Kim (2012), com especificidade visivelmente inferiores aos demais estudos ($\leq 75\%$).

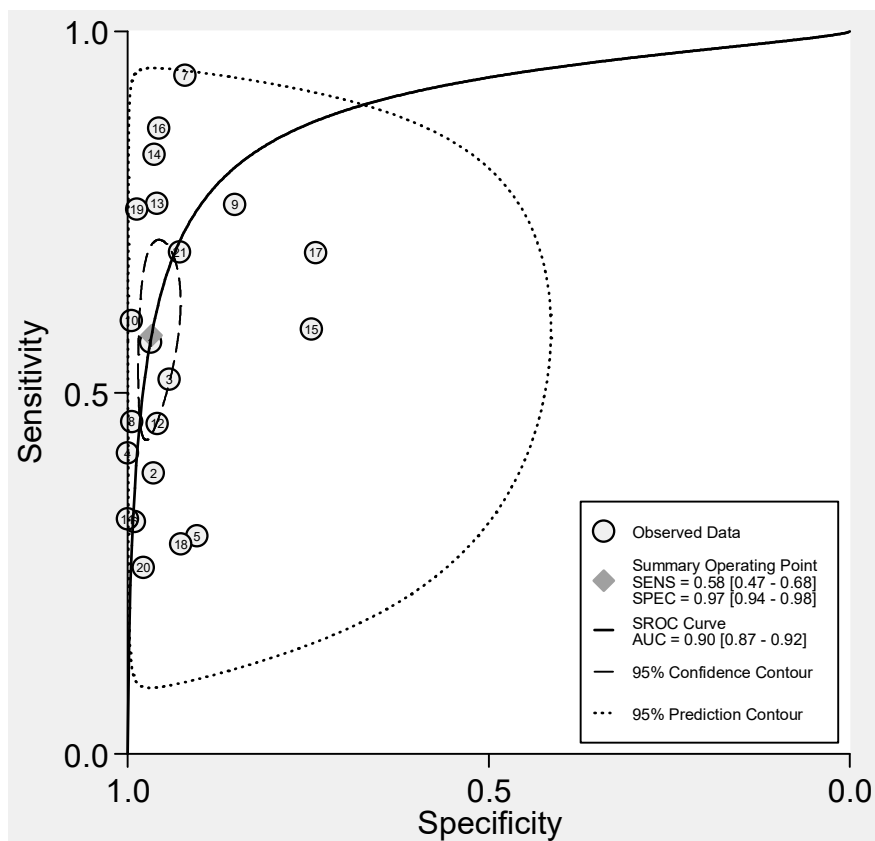
Figura 73 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Outras estimativas obtidas foram a medida da área sob a curva, compatível com alta acurácia para a tecnologia, de 90% (IC 95% 87%–92%) (Figura 74), razão de verossimilhança positiva de 17,4 (IC 95% 9,9–30,6), verossimilhança negativa de 0,44 (IC 95% 0,34–0,56) e razão de chances diagnóstica de 40 (IC 95% 21–75). As estimativas para verossimilhança e razão de chances diagnóstica indicam bom valor informacional do teste, mesmo que a verossimilhança negativa aponte para sentido oposto (DWAMENA; 2007). Dentre todos os grupos avaliados para avaliação de linfonodos regionais, este grupo de estudos foi o que apresentou melhor poder discricionário do teste, e o desempenho da tecnologia neste quesito mostrou-se melhor em relação à unidade de análise paciente.

Figura 74 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Verificou-se a presença de heterogeneidade substancial, com $Q=419,956$ ($p=0,000$) e $I^2=100\%$ (IC 95% 99%–100%). Estes resultados sugerem que

praticamente toda a variação presente nos resultados seriam resultantes da heterogeneidade entre os estudos, e não ao acaso. Análise por metaregressão, utilizando-se das mesmas variáveis exploradas nas demais análises foi realizada.

Resultados semelhantes também foram obtidos para este grupo de estudos em relação às demais análises para unidade de análise lesão (Tabelas 38 e 39 e Figura 75). Enquanto praticamente todas as covariáveis examinadas exercem influência significativa nos resultados em conjunto (apenas o tipo de padrão ouro não possui $p < 0,05$, porém ao nível de significância de 10% seria considerado significativo), apenas o critério de positividade exerceu influência significativa sobre a especificidade.

Tabela 38 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	21	0,36 (0,18–0,59)	0,13	0,98 (0,91–1,00)	0,45
Critério de exame positivo	21	0,53 (0,36–0,68)	0,59	0,99 (0,97–0,99)	0,03
Conhecimento demais exames	21	0,64 (0,27–0,89)	0,93	0,94 (0,63–0,99)	0,71
Padrão-ouro utilizado	21	0,30 (0,12–0,57)	0,06	0,97 (0,83–0,99)	0,96

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

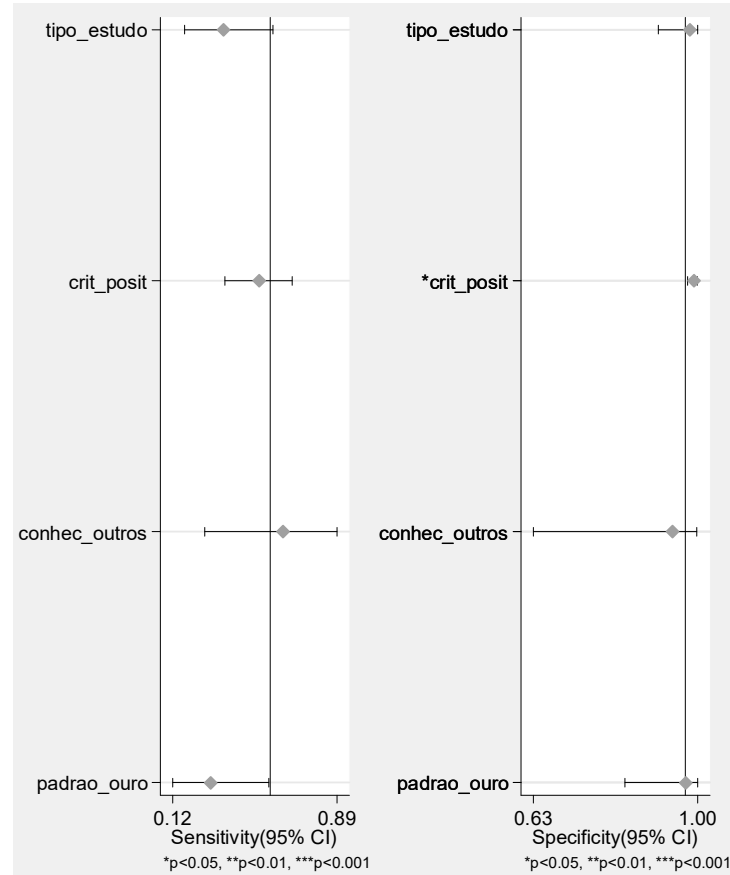
Tabela 39 – Análise por metaregressão para modelo conjunto, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET

Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	64,75	0,00	97	95	99
Critério de exame positivo	9,59	0,01	79	55	100
Conhecimento demais exames	168,02	0,00	99	98	99
Padrão-ouro utilizado	4,59	0,10	56	2	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

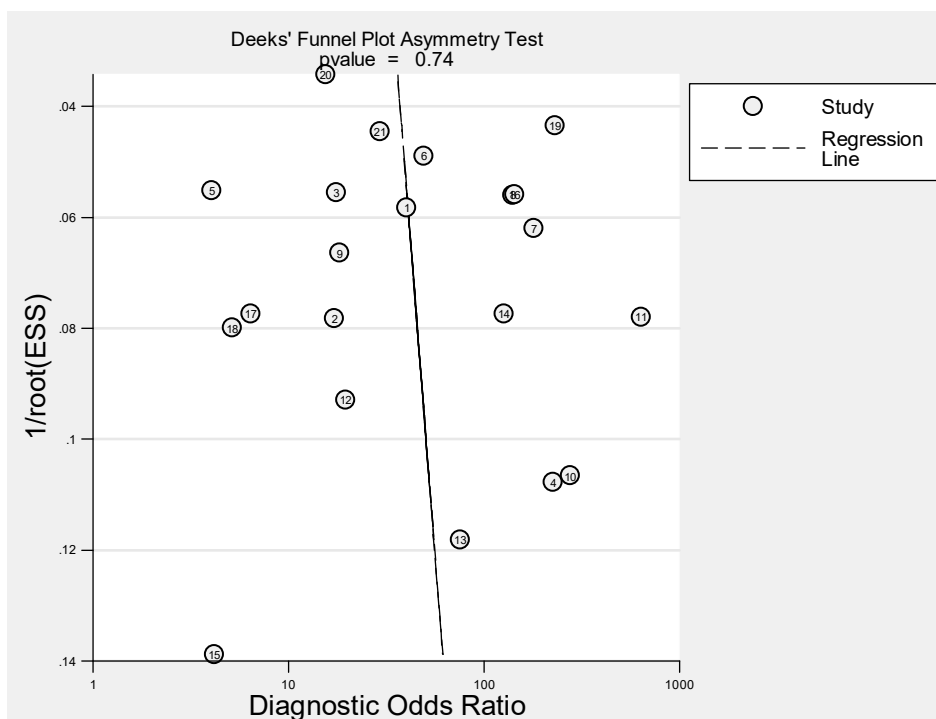
Figura 75 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativo acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Para este grupo de trabalhos, não foi possível detectar a existência de viés de publicação, a partir de avaliação visual e valor do teste de assimetria de Deeks ($p=0,74$) (Figura 76 e Tabela 40).

Figura 76 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo acurácia do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 40 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET

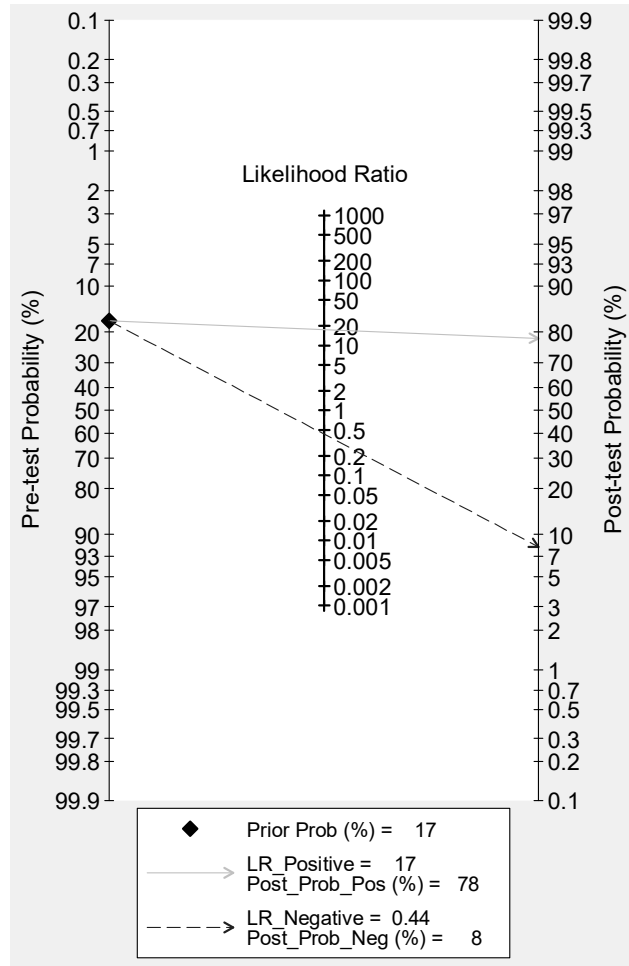
	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	5,07649	15,20283	0,33	0,742	-26,7434	36,89638
intercepto	3,412147	0,9294582	3,67	0,002	1,466769	5,357526

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.

Fonte: A autora, 2018.

A partir da análise presente no gráfico de Fagan, simulando prevalência pré-teste de doença de 17%, obteve-se que a probabilidade de um indivíduo com a doença ser detectado pela PET-TC era de 78%, enquanto a probabilidade de um doente não ser detectado pela PET era de 8% (Figura 77).

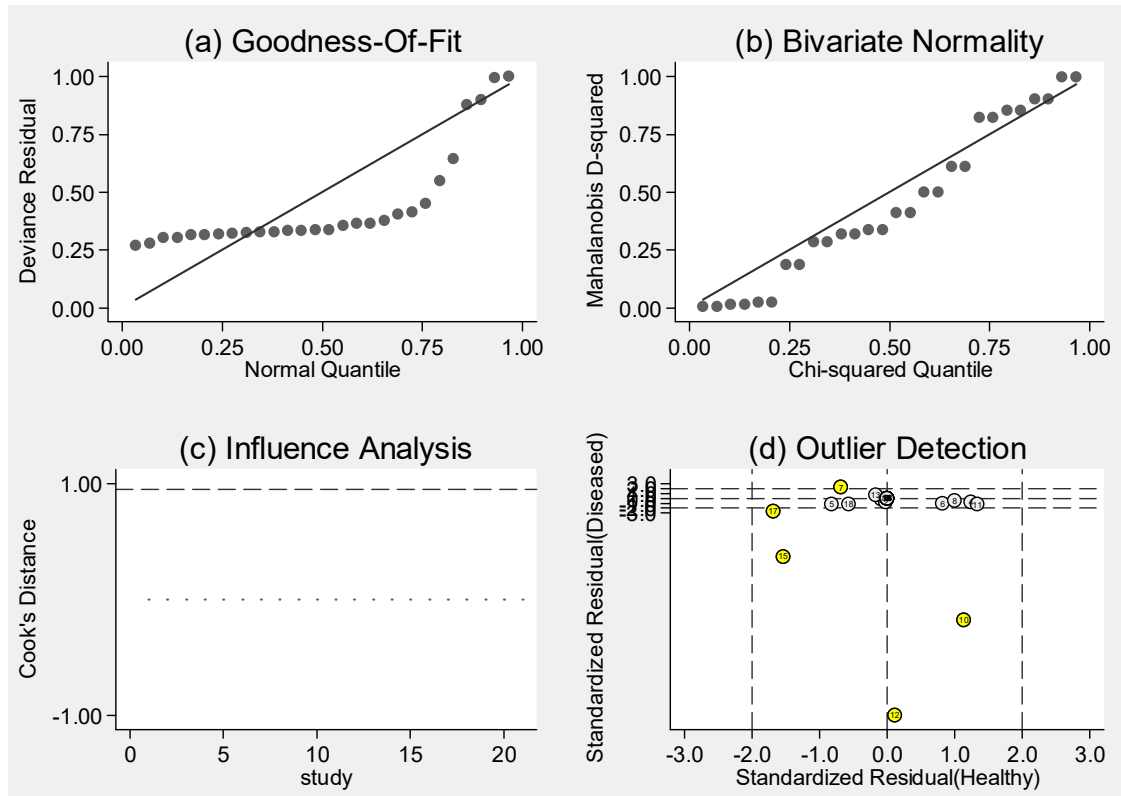
Figura 77 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, os resultados apresentados em relação à análise de influência dos estudos sobre os resultados e detecção de possíveis *outliers*, demonstram que, apesar de não parecer haver predominância de nenhum estudo em relação aos resultados das medidas sumárias, possivelmente cinco estudos destoam dos demais (Figura 78). Com isso, realizou-se análise de sensibilidade para este grupo de estudos, com a retirada da análise dos seguintes trabalhos: Nakajo (2011), Kim (2012), Yamada (2014), Sohda (2014) e Ela Bella (2014).

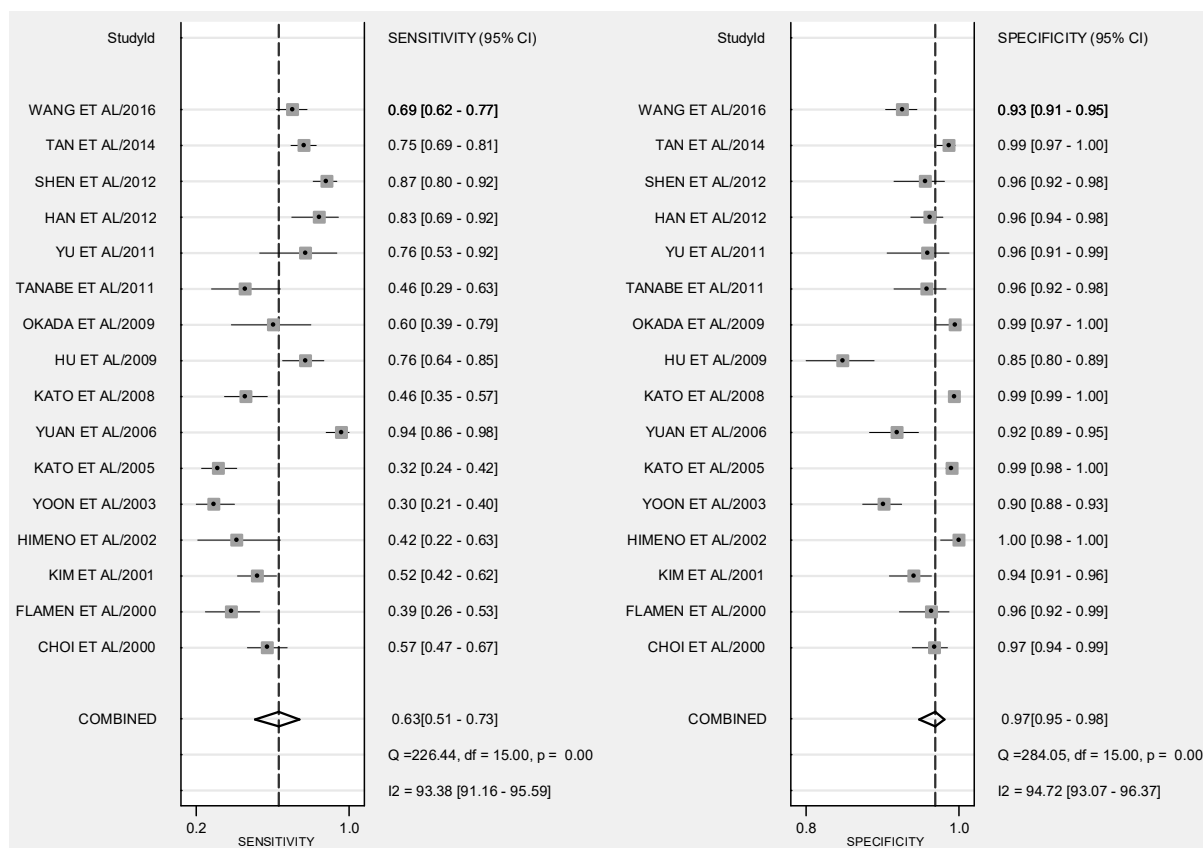
Figura 78 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

A retirada dos estudos em questão trouxe ganhos nos valores das medidas sumárias de sensibilidade e acurácia, que aumentaram de 58% para 63% (IC 95% 51%–73%) e de 90% para 94% (IC 95% 91%–96%), respectivamente, sem que houvesse perdas na especificidade, que se manteve em 97% (IC 95% passou para 95%–98%) (Figura 79).

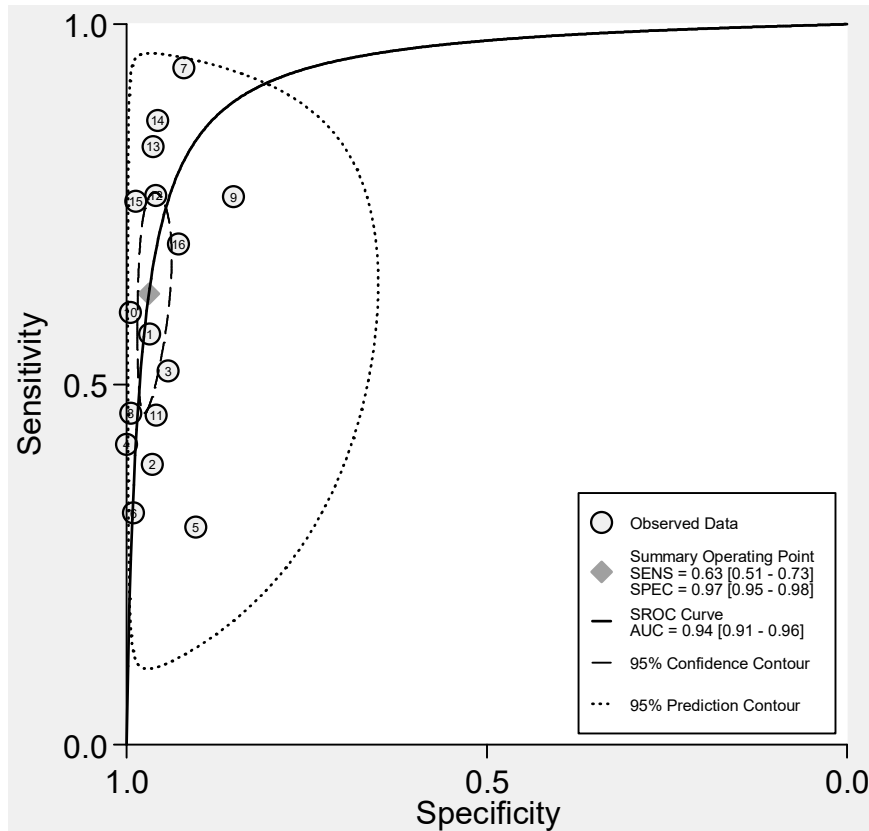
Figura 79 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Houve discreta alteração no formato da curva SROC, aparentando apresentar maior inclinação na curva e área mais estreita de intervalo de confiança de 95% (Figura 80). Houve aumentos nos valores da razão de verossimilhança positiva (de 17,4 para 20,2) e razão de chances diagnóstica (de 40 para 52), e redução no valor da razão de verossimilhança negativa (de 0,44 para 0,39). Todas estas mudanças apontam para um melhor desempenho diagnóstico da tecnologia sem a inclusão dos cinco estudos na análise.

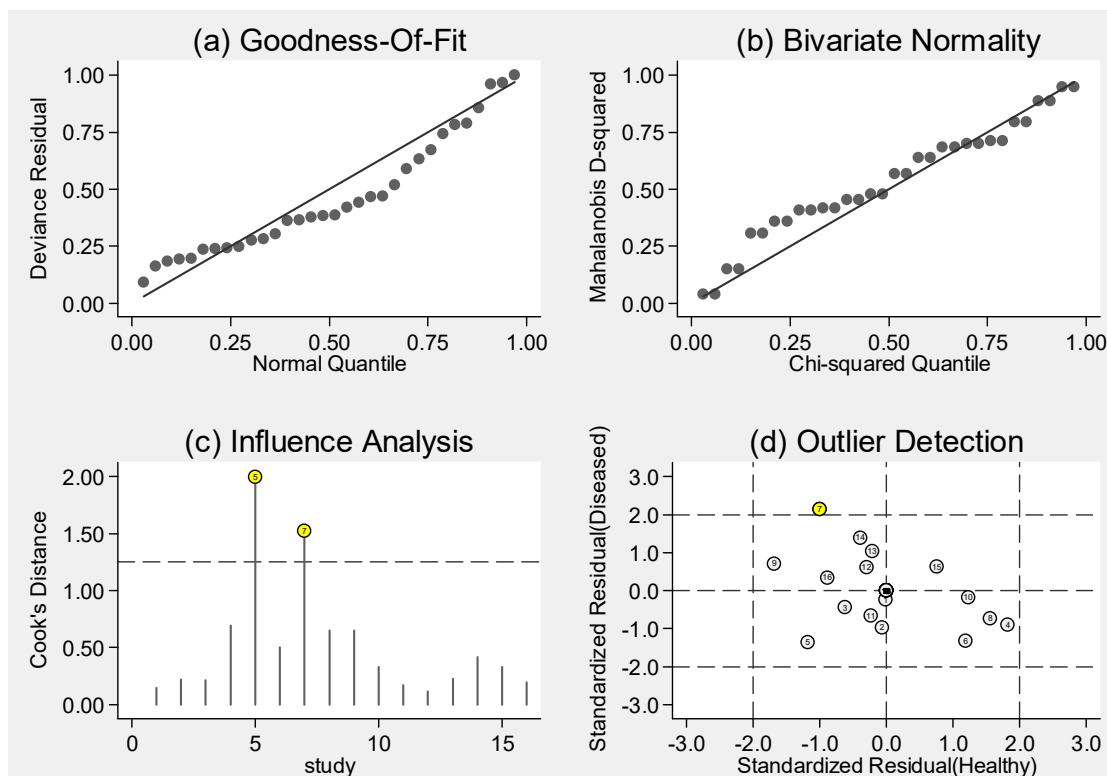
Figura 80 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

A avaliação de heterogeneidade persistiu indicativa de heterogeneidade substancial ($Q=227,670$, com $p=0,000$ e $I^2=99\%$ com IC 95% 99%–100%). Análise da presença de possíveis *outliers* continuou apontando para a presença de dois estudos influenciando sobremaneira nos resultados (Figura 81). No entanto, neste caso, dado o pequeno impacto da retirada dos estudos que aparentavam valores mais extremos em relação aos demais, optou-se pela não realização de análises adicionais para este grupo.

Figura 81 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à análise de sensibilidade para avaliar a acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

6.6.2.3 Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão, segundo tipo histológico

Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão, para tipo histológico adenocarcinoma

Nenhum estudo apresentou resultados para avaliação de doença ganglionar regional para o subgrupo de pacientes com tipo histológico adenocarcinoma com unidade de análise lesão, independente do tipo de tecnologia empregada, impedindo qualquer tipo de análise para este subgrupo.

Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão, para tipo histológico carcinoma de células escamosas

Quinze estudos trouxeram dados para a avaliação ganglionar regional (*status N*) com base na unidade de análise lesão para os pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas. O Quadro 11 apresenta os estudos utilizados para realizar avaliação quantitativa dos dados de acurácia para os estudos que utilizaram PET-TC e independente do tipo de equipamento utilizado, e seus resultados serão apresentados na sequência, enquanto os resultados para os estudos que utilizaram PET simples podem ser encontrados no Apêndice J.

Quadro 11 – Estudos da Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*) e unidade de análise lesão nos pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas, segundo tipo de equipamento utilizado

Tipo de sistema PET	Número de estudos	Referências
PET-TC	10	Yuan et al. (2006); Kato et al. (2008); Nakajo et al. (2011); Tanabe et al. (2011); Yu et al. (2011); Han et al. (2012); Kim et al. (2012); Ela Bella et al. (2014); Sohda et al. (2014); Yamada et al. (2014).
Todos os tipos de equipamentos	15	Kobori et al. (1999); Choi et al. (2000); Kim et al. (2001); Yoon et al. (2003); Yuan et al. (2006); Kato et al. (2008); Hu et al. (2009); Nakajo et al. (2011); Tanabe et al. (2011); Yu et al. (2011); Han et al. (2012); Kim et al. (2012); Ela Bella et al. (2014); Sohda et al. (2014); Yamada et al. (2014).

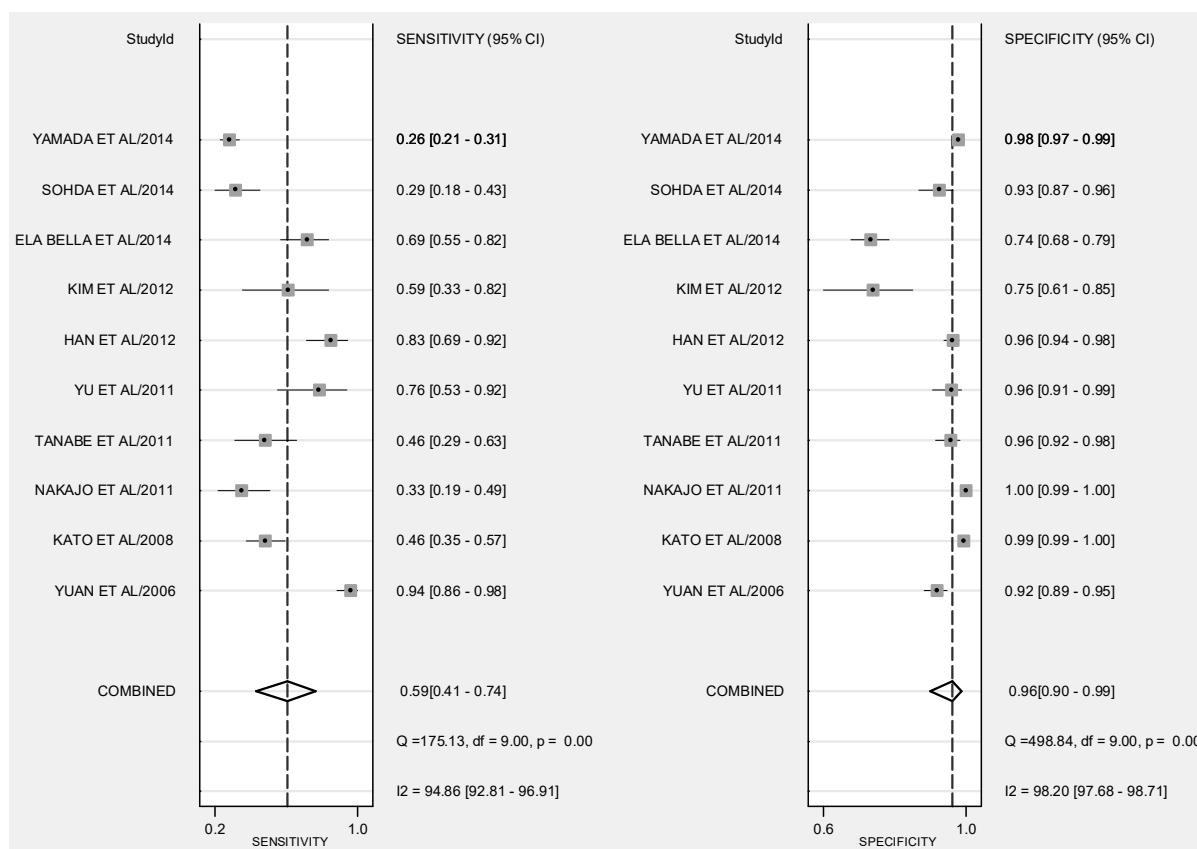
Fonte: A autora, 2018.

Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão, para tipo histológico carcinoma de células escamosas, em estudos que utilizaram PET-TC

Os dez estudos pertencentes a essa categoria totalizavam 4.761 lesões avaliadas, sendo 711 classificadas como doentes e 4.050 como não doentes. A probabilidade de doença pré-teste foi de 15%.

As medidas combinadas geradas para este grupo apontaram para sensibilidade de 59% (IC 95% 41%–74%) e especificidade de 96% (IC 95% 90%–99%), apresentadas na Figura 82 em conjunto com as medidas individuais para cada estudo. Destacam-se neste grupo os valores baixos apresentados para sensibilidade pelos trabalhos de Yamada (2014) e Sohda (2014), ambos abaixo de 30%, e para especificidade dos estudos de Ela Bella (2014) e Kim (2012), com medidas pontuais destacadamente inferiores aos demais estudos ($\leq 75\%$).

Figura 82 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas

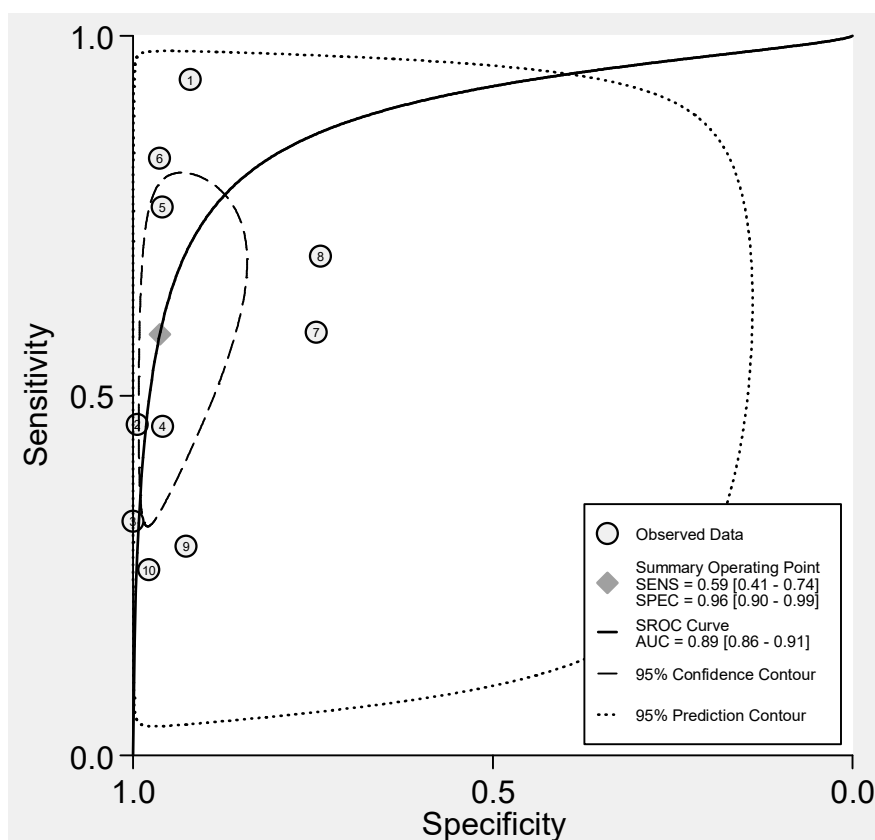


Fonte: A autora, 2018.

A área sob a curva indicou acurácia moderada, de 89% (IC 95% 86%–91%) (Figura 83). As estimativas para razão de verossimilhança positiva e razão de chances diagnóstica sinalizaram para um bom poder discriminatório do teste, com estimativas obtidas para estas medidas de, respectivamente 15,7 (IC 95% 6,2–39,5) e 36 (IC 95% 13–99). Por outro lado, estimativa para razão de verossimilhança

negativa, de 0,43 (IC 95% 0,29–0,65), sugeriu que o seu valor informacional não seria tão alto.

Figura 83 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia de sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

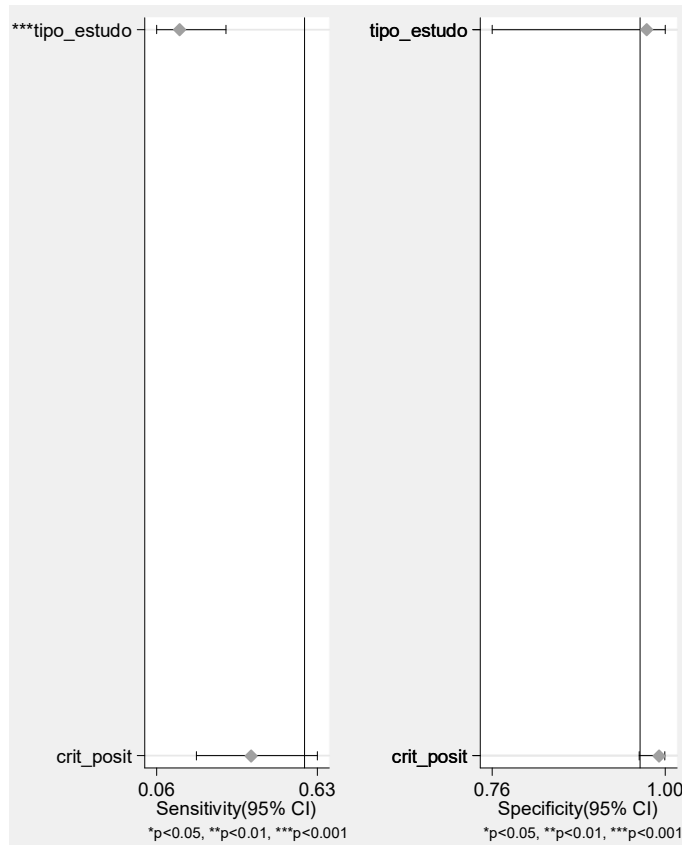
A ocorrência de heterogeneidade substancial ($Q=269,936$, com $p=0,000$ e $I^2=99\%$ com IC 95% 99%–100%) levou, como nas análises prévias, à realização de análise por metaregressão. O modelo não permitiu a inclusão das variáveis conhecimento do resultado dos demais exames (p13) e padrão-ouro utilizado (e4). Os resultados, apresentados nas tabelas 41 e 42 e Figura 84, sugerem que as variáveis variáveis tipo de estudo (e1) e critério de exame positivo (p10) exerceram influência significativa sobre as medidas em conjunto, porém apenas o tipo de estudo utilizado foi avaliado como exercendo influência estatisticamente significativa sobre a sensibilidade (considerando níveis de significância de 5% ou 1%).

Tabela 41 – Análise por metaregressão gerada para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	10	0,14 (0,06–0,30)	0,00	0,97 (0,76–1,00)	0,81
Critério de exame positivo	10	0,39 (0,20–0,63)	0,18	0,99 (0,96–1,00)	0,10

Legenda: N° estudos – Número de estudos.
 Fonte: A autora, 2018.

Figura 84 – Análise por metaregressão relativa à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

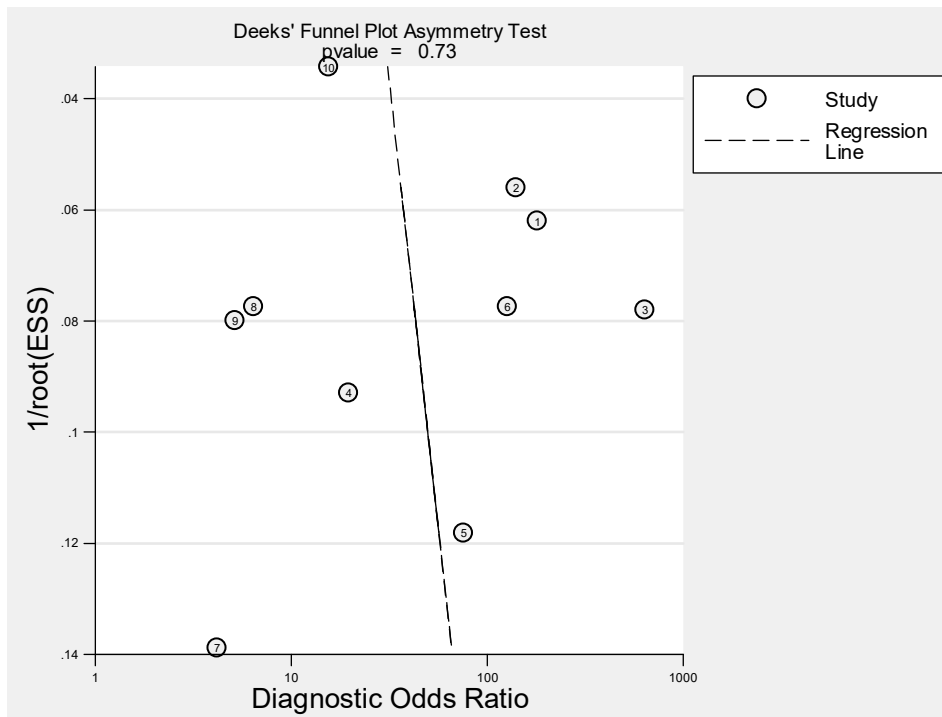
Tabela 42 – Análise por metaregressão gerada para modelo conjunto relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas

Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	13,51	0,00	85	69	100
Critério de exame positivo	6,56	0,04	69	32	100

Legenda: lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.
 Fonte: A autora, 2018.

Não se detectou a existência de viés de publicação, a partir de avaliação visual e valor do teste de assimetria de Deeks ($p=0,73$) (Figura 85 e Tabela 43).

Figura 85 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil relativo à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

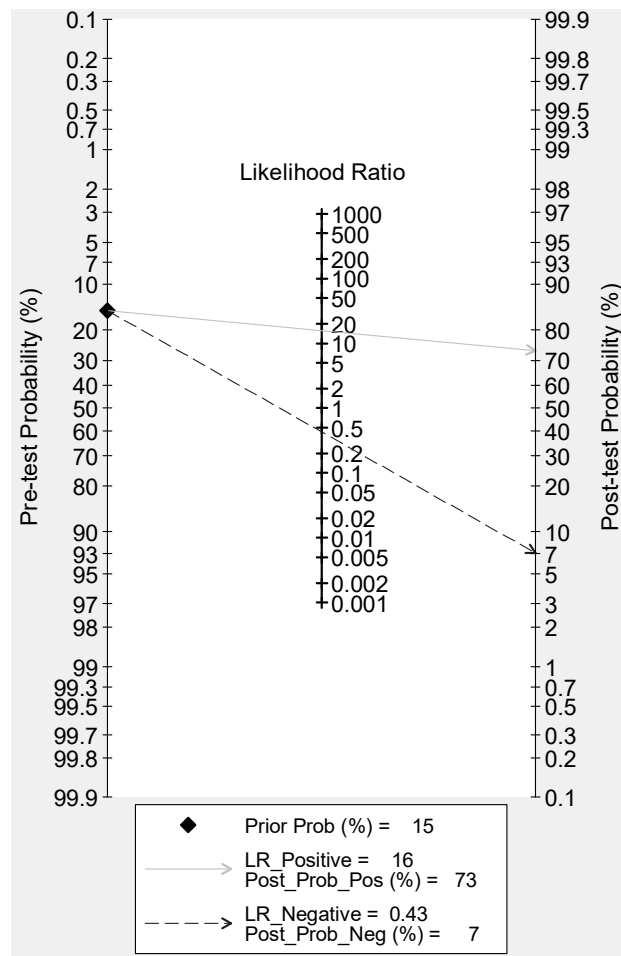
Tabela 43 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas

	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	7,1528	20,16905	0,35	0,735	-39,3571	53,66271
intercepto	3,190175	1,321362	2,41	0,042	0,1431085	6,237241

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.
 Fonte: A autora, 2018.

As estimativas para probabilidade pós-teste de doença, obtidas a partir da simulação de um ambiente com prevalência de doença de 15%, corresponderam a probabilidade pós-teste positiva de 73% e pós-teste negativa de 7% (Figura 86).

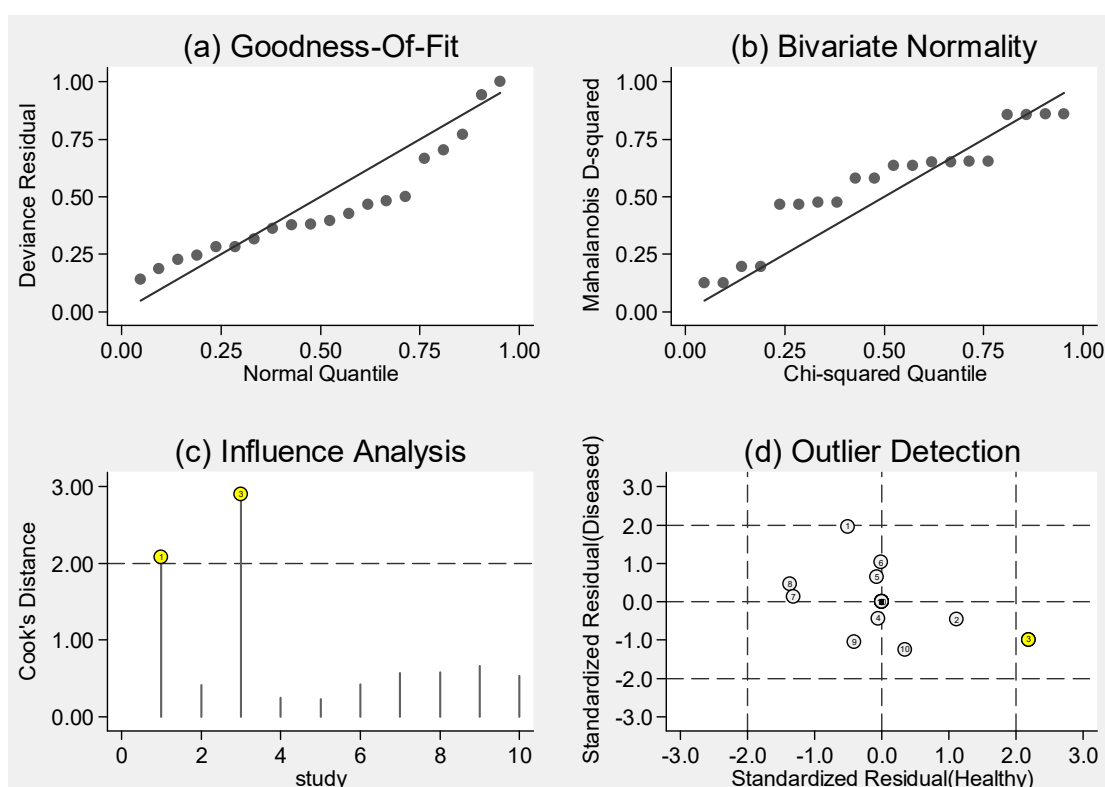
Figura 86 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Os resultados em relação à influência individual dos estudos sobre os resultados e detecção de possíveis *outliers* sugeriam a presença de um estudo que destoava dos demais além de um segundo que, apesar de não identificado como *outlier*, também parecia exercer grande influência nos resultados (Figura 87).

Figura 87 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



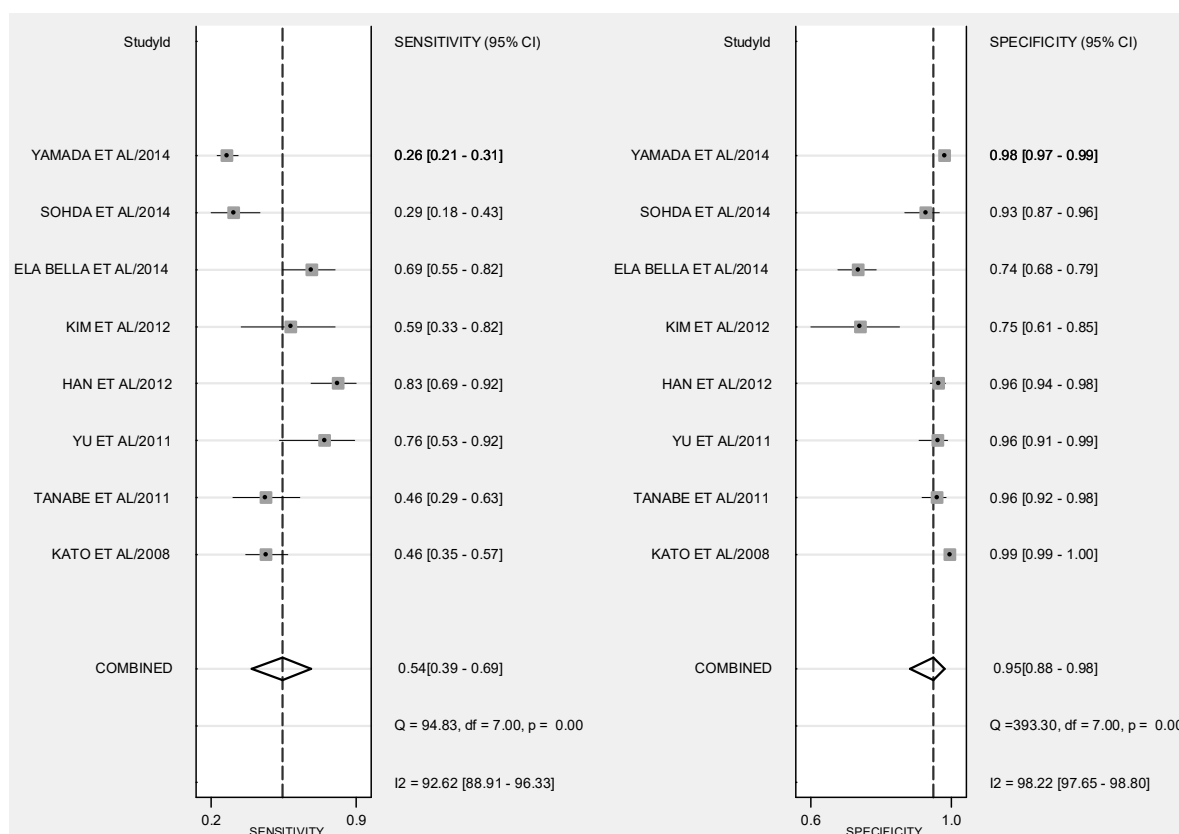
Fonte: A autora, 2018.

Realizou-se análise de sensibilidade com retirada dos estudos indicados pelo teste, que correspondiam a Yuan (2006) e Nakajo (2011). Apesar destes estudos não corresponderem aos com menor valor de sensibilidade, como indicado pela Figura 82, o primeiro estudo de fato apresentou o valor mais alto do grupo para esta medida do que os demais (94%), enquanto o segundo apresentou valor destoantemente baixo (33%).

Estas retiradas acarretaram na piora das medidas sumárias deste grupo de estudos, cuja análise passou a contar com oito estudos e 3.678 lesões: sensibilidade

sumária caiu de 59% para 54%, especificidade, de 96% para 95% e acurácia de 89% para 85% (Figura 88).

Figura 88 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



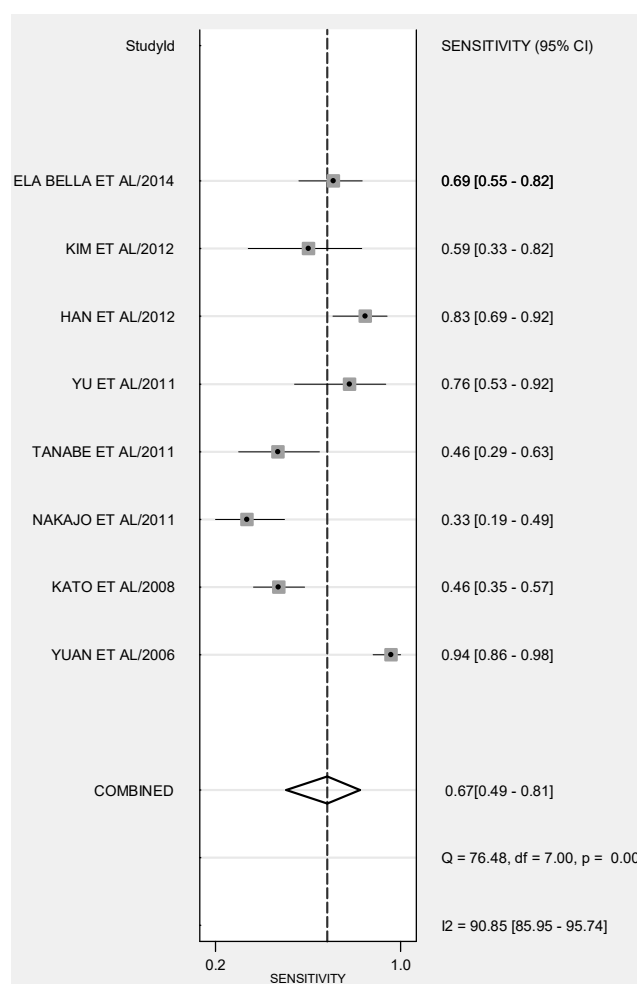
Fonte: A autora, 2018.

Houve também piora das medidas de razão de chances diagnóstica (de 36 para 22) e razões de chance positiva (de 15,7 para 10,5) e negativa (0,43 para 0,48). As medidas de heterogeneidade continuaram apontando para a presença de heterogeneidade substancial (Q=167,790, p=0,000 e I²=99%). Desta forma, não se prosseguiu com esta análise dos resultados de sensibilidade realizada, visto que a retirada dos estudos identificados como díspares não levou a melhorias em qualquer das medidas sumárias ou na avaliação da heterogeneidade do grupo de estudos.

Uma segunda análise de sensibilidade foi, então, empreendida, onde foram retirados separadamente os estudos que pareciam mais afetar a sensibilidade e especificidade, a partir da análise visual empreendida originalmente. A exclusão dos

estudos de Yamada e Sohda (ambos de 2014) elevou a medida sumária de sensibilidade de 59% para 67% (IC 95% 49%–81%) (Figura 89), evidenciando o impacto importante destes estudos sobre os resultados deste grupo. Apesar do foco desta análise em separado ser apenas o impacto sobre a sensibilidade, há de se destacar que a retirada dos estudos também favoreceu a tecnologia em relação à especificidade, que passou de 96% para 97% (IC 95% 88%–99%). A acurácia, por outro lado, manteve-se no mesmo patamar (89%, IC 95% 86%–92%).

Figura 89 – Gráfico de Forest para sensibilidade relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas

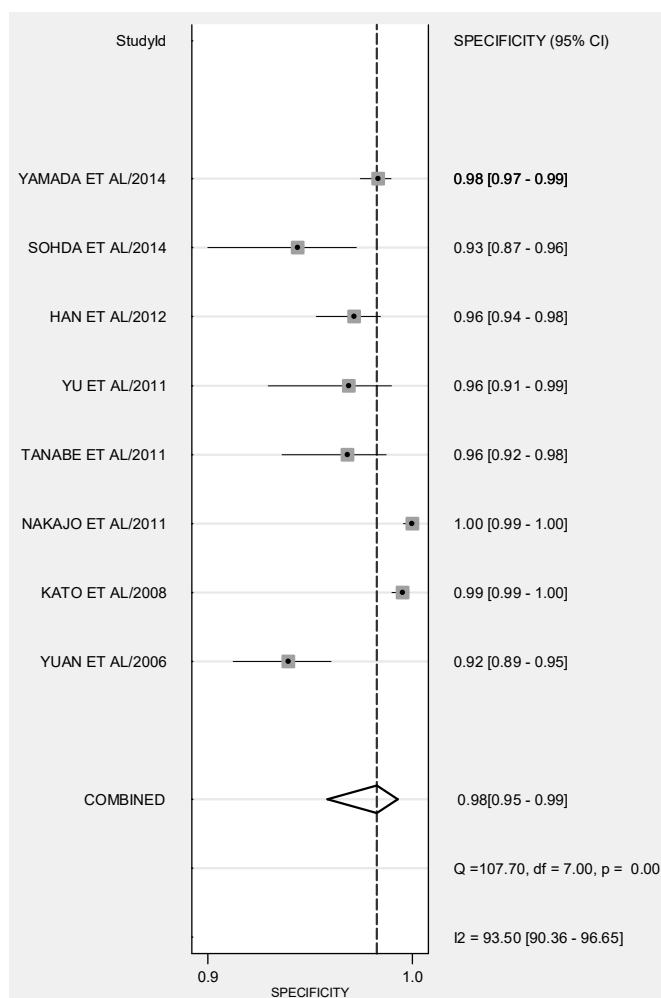


Fonte: A autora, 2018.

Por outro lado, a retirada dos estudos de Ela Bella (2014) e Kim (2012) teve impacto modesto sobre a especificidade sumária dos estudos, passando de 96% para 98% (IC 95% 95%–99%) (Figura 90). A medida de acurácia conjunta dos

estudos, no entanto, experimentou expressivo aumento, passando de 89% para 95% (IC 95% 92%–96%), enquanto a medida de sensibilidade foi reduzida para 57%.

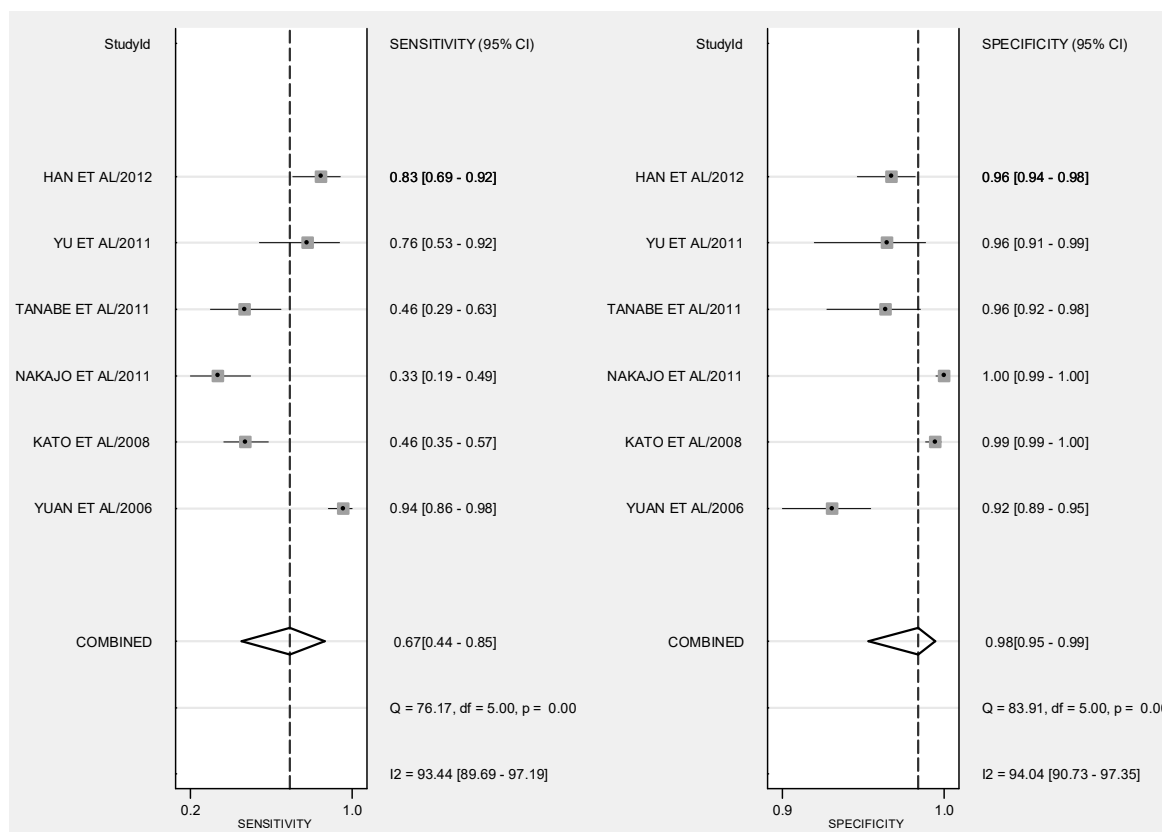
Figura 90 – Gráfico de Forest para especificidade relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

A retirada conjunta dos quatro estudos, apesar de reduzir o número de lesões avaliadas para 62% daquelas da análise original (2.934 vs. 4.761), acarretou no aumento de todas as estatísticas geradas para o grupo (Figura 91). A estimativa sumária para sensibilidade tornou-se 67% (IC 95% 44%–85%), especificidade 98% (IC 95% 95%–99%) e acurácia 96% (IC 95% 94%–97%). Entretanto, ainda permaneceu o indício de presença de heterogeneidade substancial para este grupo (Q=127,871, com p=0,000 e I²=98%, com IC 95% 98%–99%).

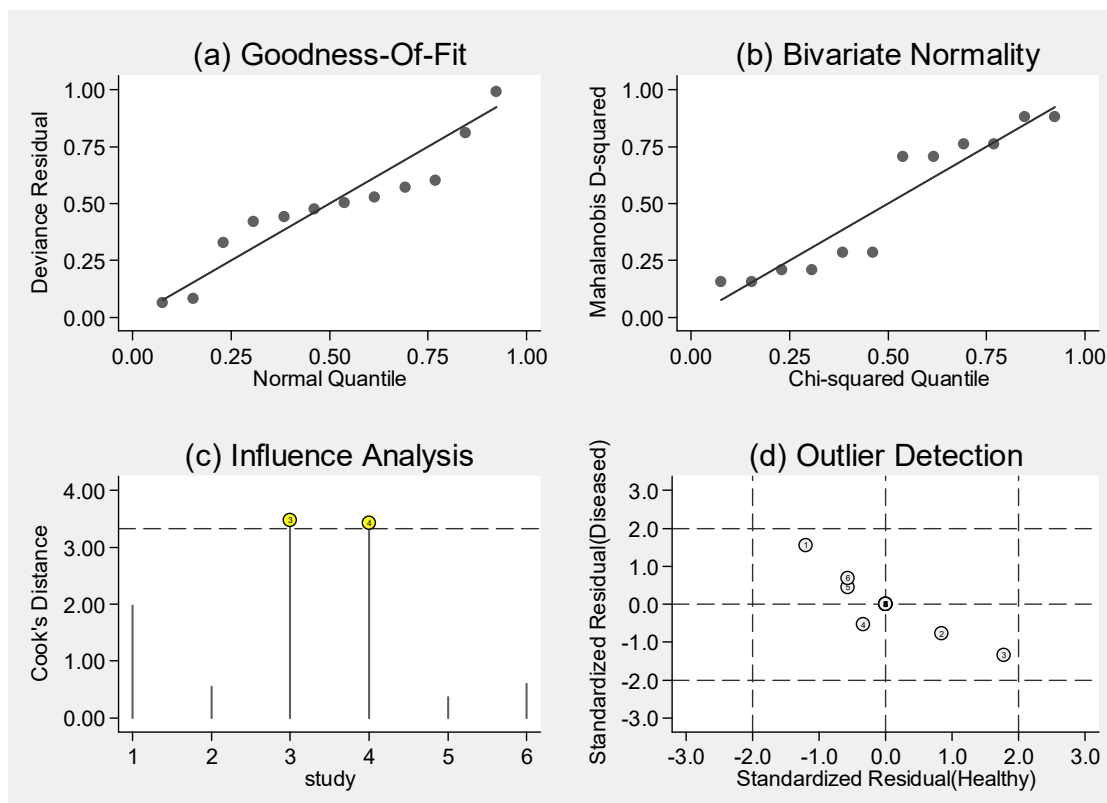
Figura 91 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade adicional realizada para avaliar a acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Os gráficos de avaliação para presença de estudos destoantes dos demais, que pudessem estar afetando sobremaneira os resultados continuou apontando para a presença de *outliers* (Figura 92), neste caso Nakajo e colaboradores e Tanabe e colaboradores (ambos de 2011). Entretanto, por entender que a retirada adicional destes estudos acarretaria em redução da amostra para menos da metade inicialmente utilizada, sem trazer melhorias adicionais significativas às medidas sumárias para a tecnologia, optou-se pela não realização de análises adicionais para este grupo.

Figura 92 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers* relativos à acurácia do sistema PET-TC no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas

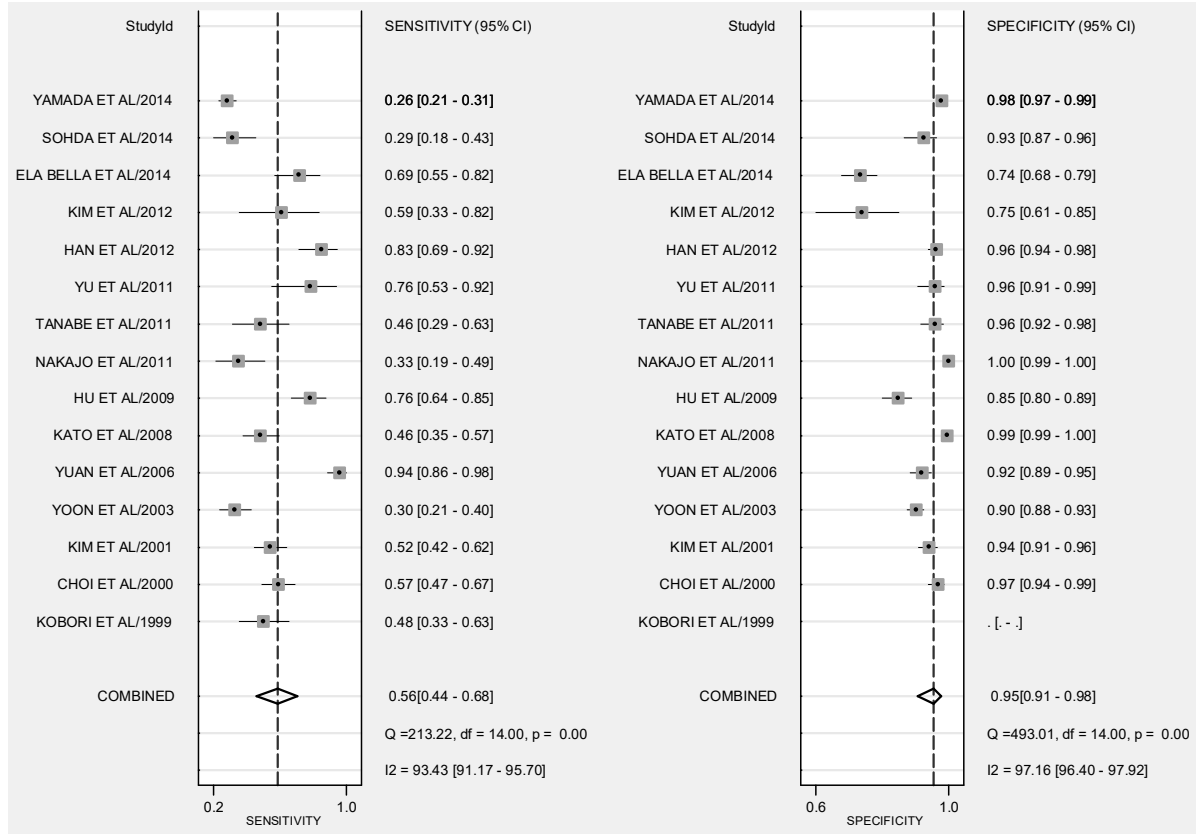


Fonte: A autora, 2018.

Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão, para tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do equipamento PET utilizado

Os 15 estudos avaliados (6.656 lesões, sendo 1.132 classificadas como doentes e 5.524 como não doentes) mostraram sensibilidade sumária de 56% (IC 95% 44%–68%) e especificidade de 95% (IC 95% 91%–98%), apresentadas na Figura 93.

Figura 93 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de sistema PET

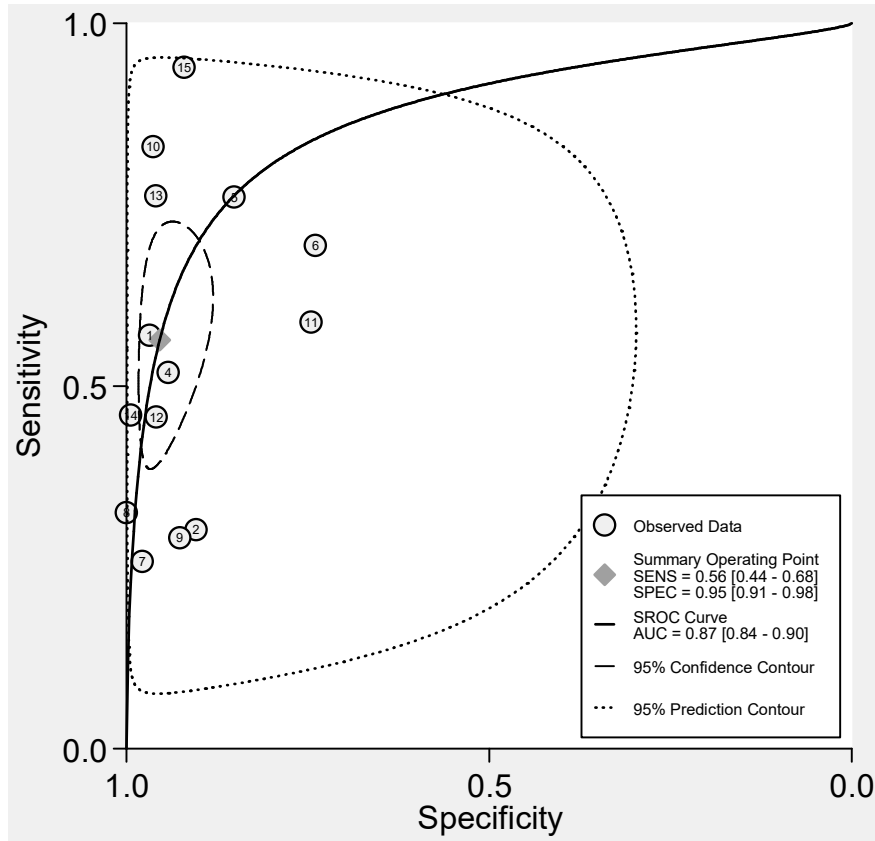


Fonte: A autora, 2018.

Três estudos se destacaram dos demais por apresentarem sensibilidades iguais ou inferiores a 30% (YOON et al., 2003; SOHDA et al., 2014; YAMADA et al., 2014). Por outro lado, apenas dois estudos apresentaram sensibilidade acima de 80% (YUAN et al., 2006; HANET et al., 2012). Em termos de especificidade, dois estudos apresentaram estimativas para esta medida igual ou inferior a 75% (KIM et al., 2012; ELA BELLA et al., 2014) e um estudo não pôde ter esta medida calculada (KOBORI et al., 1999).

Com área sob a curva indicando acurácia moderada de 87% (IC 95% 84%-90%) (Figura 94), as estimativas para razão de verossimilhança positiva e razão de chances diagnóstica apontam para um bom poder discriminatório do teste, (respectivamente, 12,3, com IC 95% 6,3–23,8, e 27, com IC 95% 13–56). Por outro lado, estimativa para razão de verossimilhança negativa, de 0,46 (IC 95% 0,35–0,61), sugere baixo valor informacional do teste.

Figura 94 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Também se verificou heterogeneidade substancial, com $Q=317,963$ ($p=0,00$) e $I^2=99\%$ (IC 95% 99%–100%), e foi realizada análise por metaregressão, com uso das variáveis já mencionadas anteriormente como covariáveis do modelo. Não se identificou influência significativa das variáveis sobre cada uma das medidas em separado (Tabela 44 e Figura 95). Entretanto, as variáveis tipo de estudo e conhecimento do resultado dos demais exames parecem exercer influência estatisticamente significativa em relação ao resultado conjunto (Tabela 45).

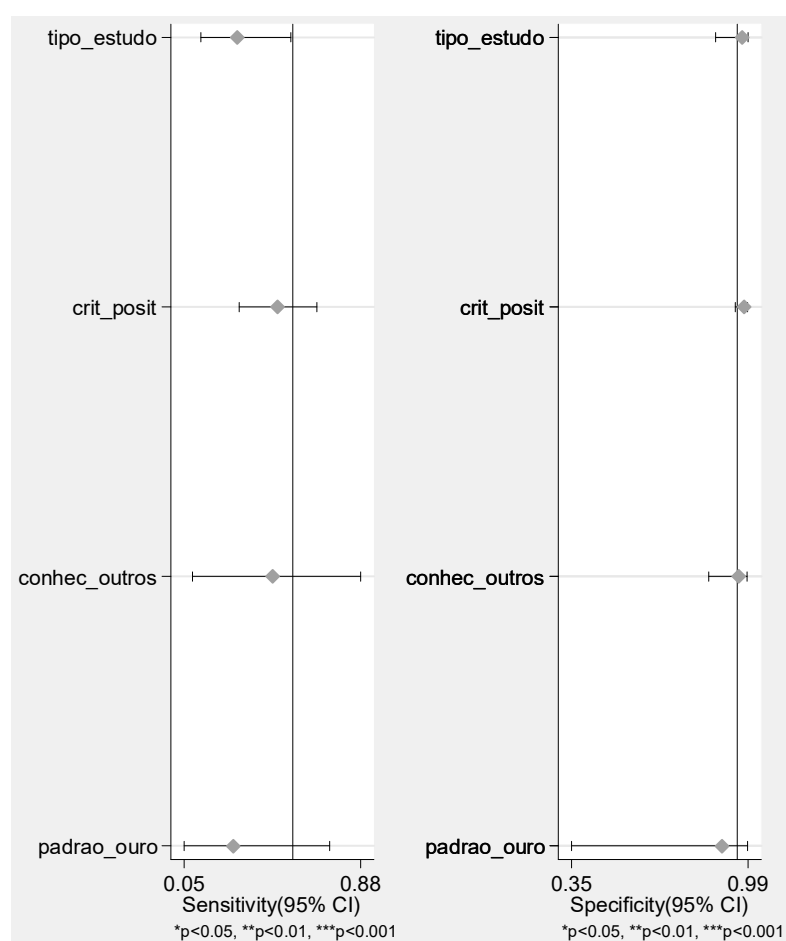
Tabela 44 – Resultado da análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	15	0,30 (0,13–0,55)	0,06	0,97 (0,88–0,99)	0,53
Critério de exame positivo	15	0,49 (0,31–0,68)	0,54	0,98 (0,95–0,99)	0,15
Conhecimento demais exames	15	0,47 (0,09–0,88)	0,55	0,96 (0,85–0,99)	0,32
Padrão-ouro utilizado	15	0,28 (0,05–0,74)	0,25	0,90 (0,35–0,99)	0,56

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

Figura 95 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis seleccionadas, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 45 – Resultado da análise por metaregressão para modelo conjunto, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET

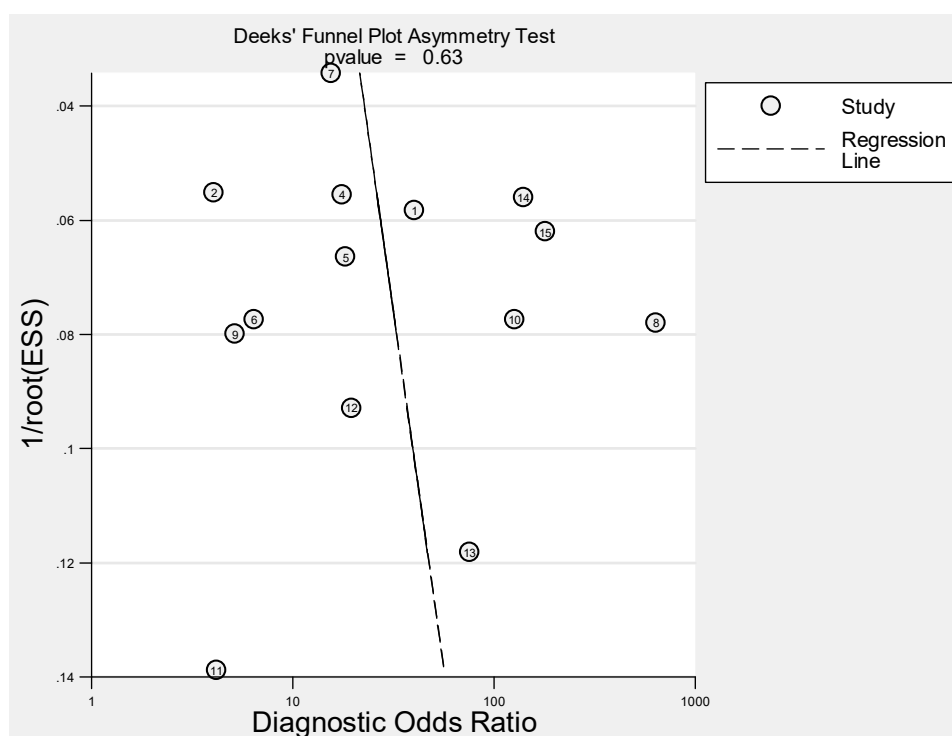
Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	11,46	0,00	83	63	100
Critério de exame positivo	4,87	0,09	59	7	100
Conhecimento demais exames	121,87	0,00	98	97	99
Padrão-ouro utilizado	2,86	0,24	30	0	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

A avaliação visual e valor do teste de assimetria de Deeks ($p=0,63$) sugerem a inexistência de viés de publicação (Figura 96 e Tabela 46).

Figura 96 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET



Fonte: A autora, 2018.

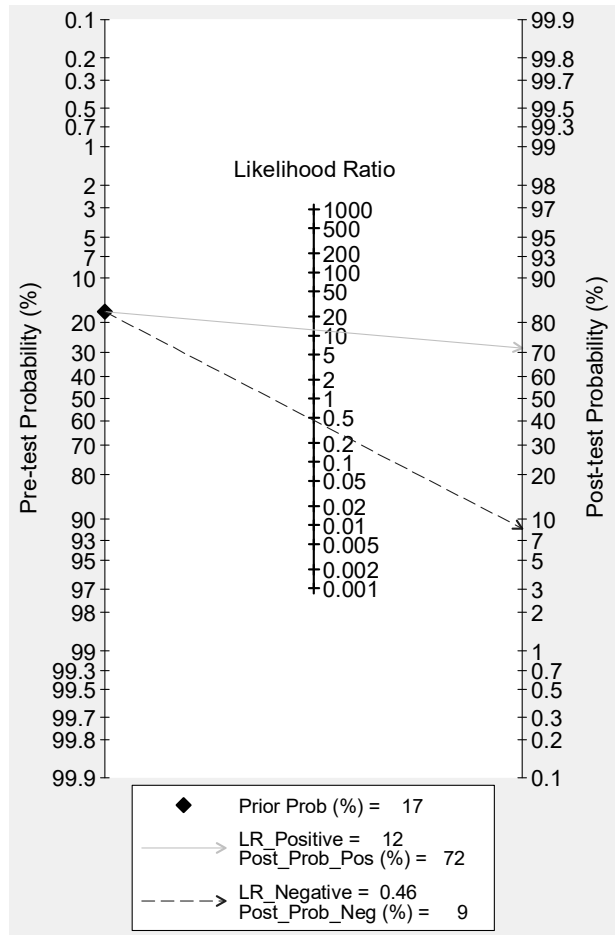
Tabela 46 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET

	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	9,226895	18,7375	0,49	0,631	-31,59861	50,0524
intercepto	2,752115	1,183929	2,32	0,038	0,1725553	5,331675

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.
 Fonte: A autora, 2018.

A partir de estimativa de probabilidade pré-teste de doença de 17%, obteve-se através de análise do gráfico de Fagan, estimativas para probabilidade pós-teste de doença de 72% (positiva) e 9% (negativa) (Figura 97).

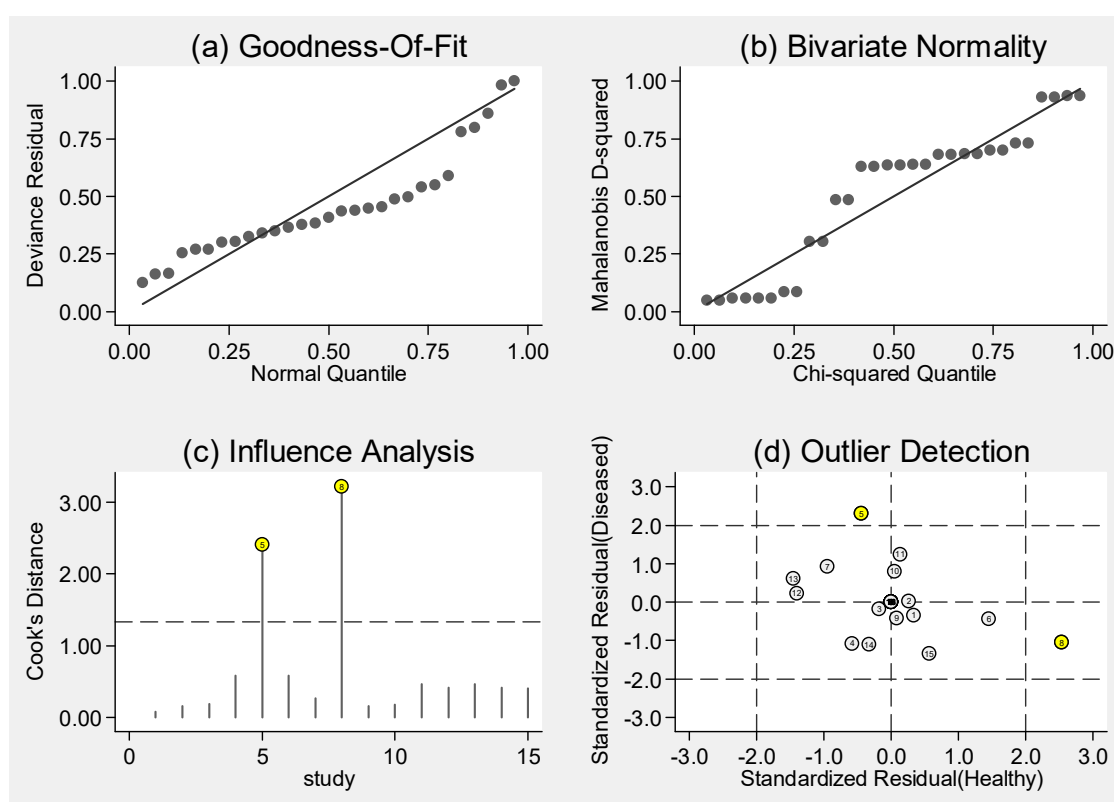
Figura 97 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, a Figura 98 apresenta os quatro gráficos relativos a (a) Goodness-of-fit; (b) teste de normalidade bivariada (c) análise de influência, e (d) detecção de *outliers*, que no caso deste grupo sinaliza a presença de dois possíveis estudos destoantes dos demais (YUAN et al., 2006; NAKAJO et al., 2011). Estes estudos apresentavam, respectivamente, o maior valor de sensibilidade e de especificidade do grupo.

Figura 98 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET



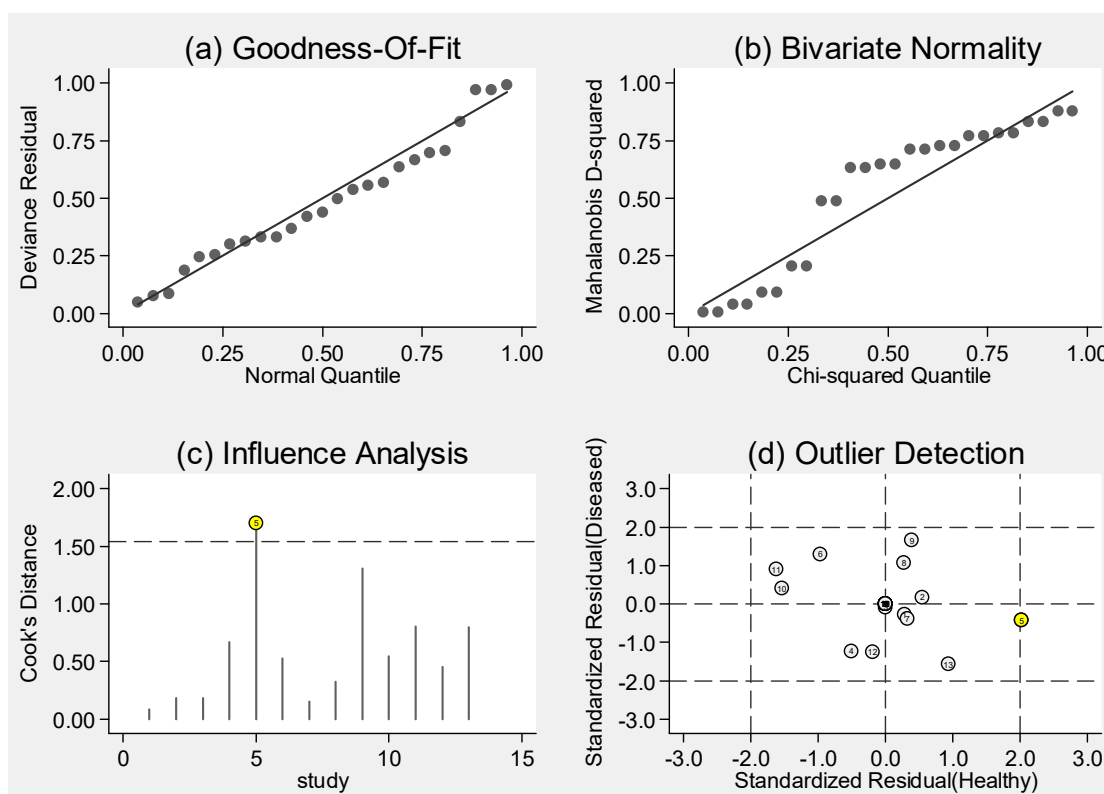
Fonte: A autora, 2018.

Análise de sensibilidade foi realizada com a retirada dos estudos mencionados, evidenciando-se piora das medidas sumárias deste grupo de estudos: sensibilidade sumária caiu de 56% para 53% (IC 95% 43%–64%), especificidade, de 95% para 94% (IC 95% 90%–97%) e acurácia de 87% para 84% (IC 80%–87%). Houve piora das medidas de razão de chances diagnóstica (de 27 para 19 com IC

95% 10–36) e razões de chance positiva (de 12,3 para 9,2 com IC 95% 5,2–16,4) e negativa (0,46 para 0,49, com IC 95% 0,39–0,62).

As medidas de heterogeneidade continuaram apontando para a presença de heterogeneidade substancial ($Q=222,404$, $p=0,000$ e $I^2=99\%$ com IC 95% 99%–100%), e a análise da presença de possíveis *outliers* continuou apontando para a presença de um estudo afetando sobremaneira os resultados (Figura 99), desta vez Kato e colaboradores (2008).

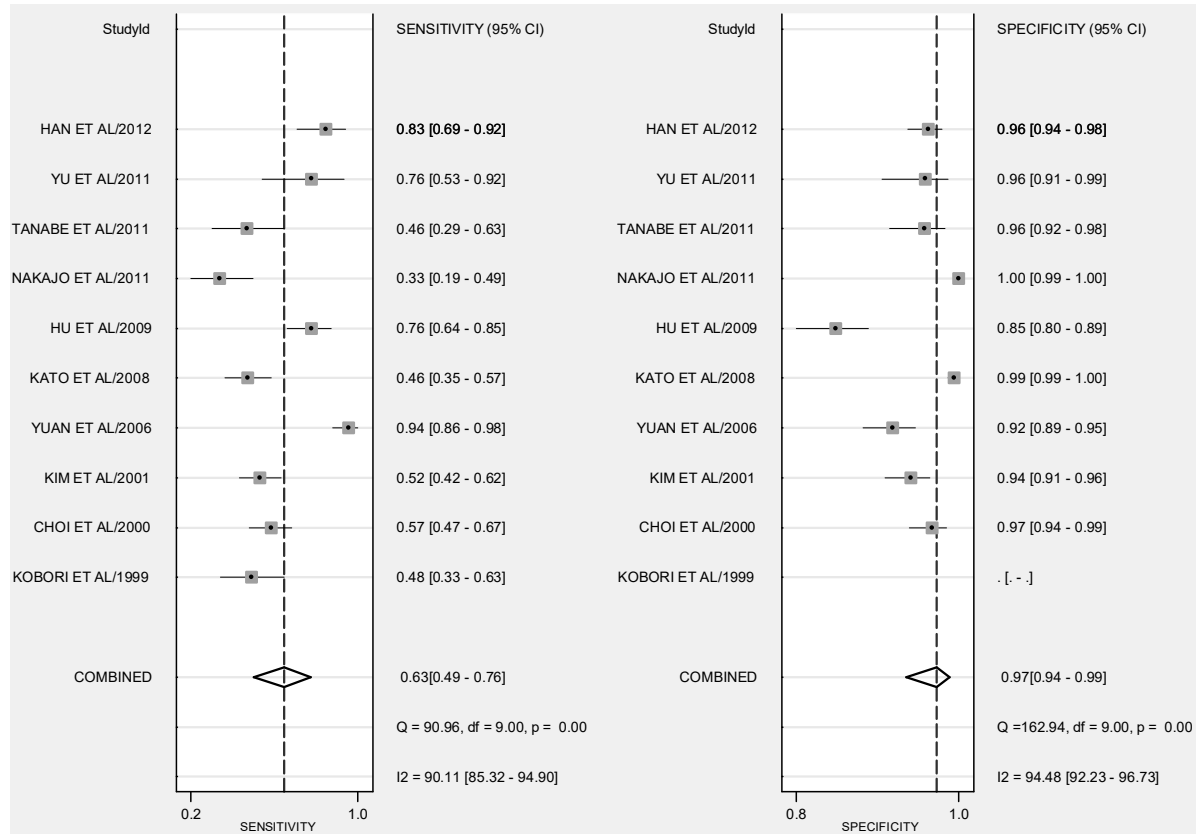
Figura 99 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET



Fonte: A autora, 2018.

Uma nova análise de sensibilidade foi realizada, retirando os estudos de Yamada (2014), Sohda (2014), Yoon (2003), Ela Bella (2014) e Kim (2012), compreendendo 10 estudos no total e 4.152 lesões (sendo 640 delas positivas). Nesta, a sensibilidade sumária foi de 63% (IC 95% 49%–76%), especificidade de 97% (IC 95% 94%–99%) e acurácia de 92% (IC 95% 89%–94%) (Figura 100).

Figura 100 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade para avaliação da à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET

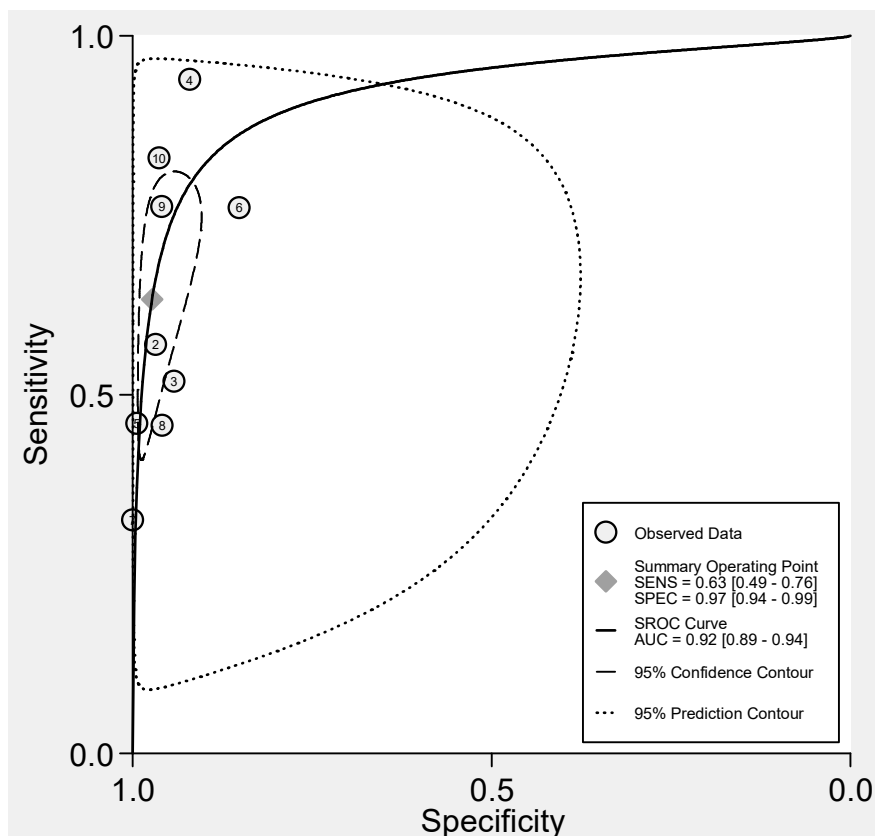


Fonte: A autora, 2018.

Desempenho semelhante foi observado na razão de chances diagnóstica (62 com IC 95% 30–126), razões de chance positiva (23,4 com IC 95% 11,2–49,2) e negativa (0,38, com IC 95% 0,26–0,54), que passaram a apontar para um melhor valor informacional do teste (Figura 101).

As medidas de heterogeneidade, no entanto, continuaram apontando para a presença de heterogeneidade substancial ($Q=172,883$, $p=0,000$ e $I^2=99\%$ com IC 95% 98%–99%).

Figura 101 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliação da à acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET



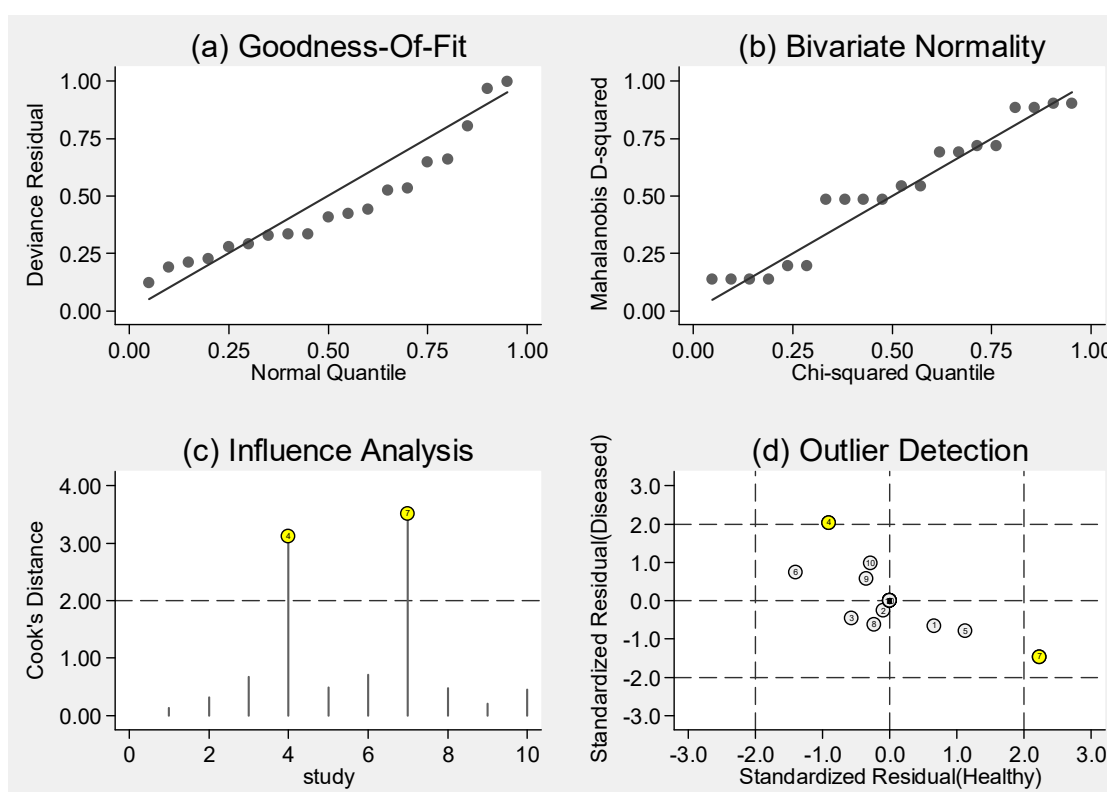
Fonte: A autora, 2018.

Apesar da melhoria do desempenho da tecnologia nas medidas avaliadas, a análise da presença de possíveis *outliers* continuou apontando para a presença da influência significativa dos estudos de Nakajo (2011) e Yuan (2006) (Figura 102).

Contudo, suas retiradas, de maneira adicional, acarretariam na eliminação de quase metade dos estudos inicialmente incluídos na análise deste grupo, trazendo preocupações em relação às implicações desta medida. Ademais, a retirada adicional de apenas estes dois estudos já foi realizada e gerou estimativas piores para a tecnologia PET, quando comparada aos resultados da análise de sensibilidade empreendida com dez estudos (sensibilidade de 61%, especificidade de 96%, acurácia de 88%, razão de chances diagnóstica de 41, RVP=16,9 e RVN=0,41). As medidas de heterogeneidade, ainda que apresentando leve melhora nas suas estatísticas, mantiveram-se apontando para sua presença (Q=79,173 e

$p=0,000$ e $I^2=97\%$). Por tais razões, esta análise de sensibilidade adicional não foi considerada e tampouco avaliada mais à fundo.

Figura 102 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia do PET *scan* no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas, independente do tipo de equipamento PET



Fonte: A autora, 2018.

6.7 Acurácia do PET *scan* no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*)

Esta seção traz estrutura similar à seção anterior, qual seja, sendo apresentados separadamente os resultados por unidade paciente, separada por tipo de equipamento utilizado, e grupo por tipo histológico. Na segunda parte desta seção são apresentados os estudos que trouxeram dados para a unidade lesão. Entretanto, devido à ausência de estudos em número suficiente para a realização de metanálise para esta unidade de análise, estes resultados são dispostos apenas de

forma esquemática. Os resultados para estudos que utilizaram PET simples encontram-se no Apêndice J.

6.7.1 Acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância e unidade de análise paciente

Dezessete estudos traziam dados para esta avaliação de metástases à distância (*status M*), com o Quadro 12 apresentando os artigos utilizados para realizar avaliação quantitativa dos dados de acurácia segundo o tipo de equipamento utilizado. O estudo de Kumar, Damle e Bal (2011), apesar de trazer dados para avaliação de doença metastática à distância e unidade de análise paciente, possuía apenas pacientes classificados como verdadeiro positivos, impedindo a realização das metanálises aqui empreendidas para PET-TC e independente da tecnologia PET utilizada pelo *software* estatístico. Desta forma, este estudo foi excluído das análises apresentadas.

Quadro 12 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de metástases à distância (*status M*) e unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

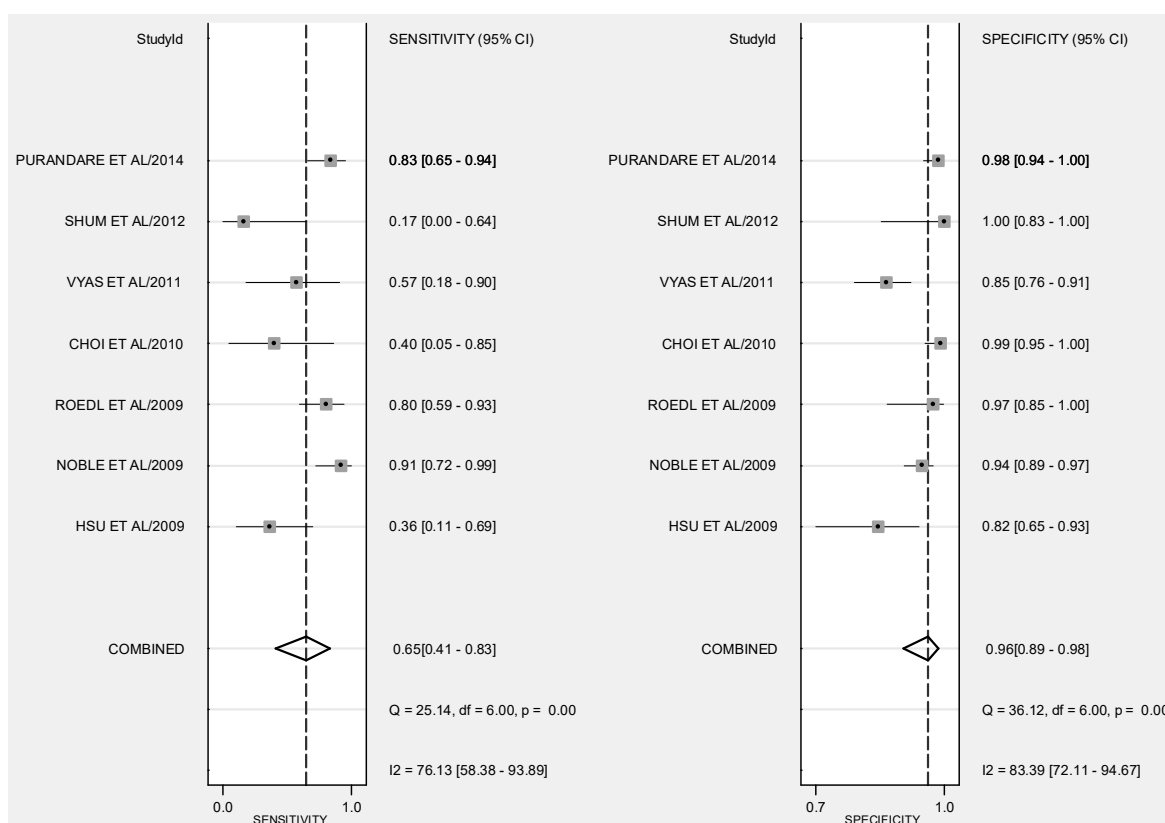
Tipo de PET	Número de estudos	Referências
PET-TC	7	Hsu et al. (2009); Noble et al. (2009); Roedl et al. (2009); Choi et al. (2010); Vyas et al. (2011); Shum et al. (2012); Purandare et al. (2014).
Todos os tipos de equipamentos	17	Flanagan et al. (1997); Luketich et al. (1997); Flamen et al. (2000); Lerut et al. (2000); Wren et al. (2002); Yoon et al. (2003); Heeren et al. (2004); Imdahl et al. (2004); Sihvo et al. (2004); Lowe et al. (2005); Hsu et al. (2009); Noble et al. (2009); Roedl et al. (2009); Choi et al. (2010); Vyas et al. (2011); Shum et al. (2012); Pundare et al. (2014).

Fonte: Elaboração própria, 2018

6.7.1.1 Acurácia do PET scan no estadiamento no estadiamento de doença metastática à distância por unidade de análise paciente, em estudos que utilizaram PET -TC

Metanálise foi realizada com sete estudos compreendendo 690 pacientes (107 doentes e 583 não doentes). As medidas combinadas indicaram sensibilidade de 65% (IC 95% 41%–83%), e especificidade de 96% (IC 95% 89%–98%) (Figura 103). Deste grupo de estudos destaca-se a grande variabilidade de valores de sensibilidade, com valores que iam de 17% (SHUM et al., 2012) a 91% (NOBLE et al., 2009). As estimativas para especificidade, por outro lado, foram todas acima de 82%, refletindo no alto valor da medida combinada.

Figura 103 – Gráfico de Forest relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico

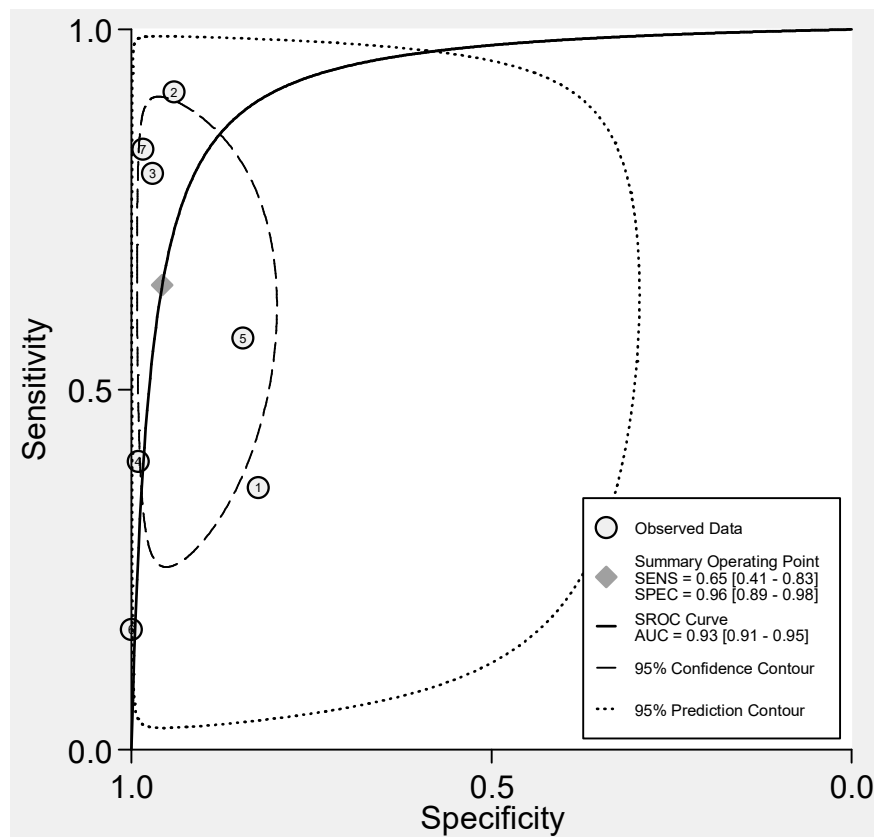


Fonte: A autora, 2018.

A área sob a curva apresentada na Figura 104, indicou um alto valor de acurácia, de 93% (IC 95% 91%–95%). As demais estimativas obtidas foram: razão

de verossimilhança positiva de 15,0 (IC 95% 5,3–42,4), razão de verossimilhança negativa de 0,37 (IC 95% 0,20–0,69), e razão de chances diagnóstica de 40 (IC 95% 10–171). Os valores apontam para um alto valor informacional do teste, embora o valor para razão de verossimilhança negativa ainda se encontre dentro de faixa normalmente avaliada como de baixo valor informacional para teste (DWAMENA; 2007).

Figura 104 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Avaliação da heterogeneidade a partir das estatísticas chi-quadrado e I^2 apontam para a ocorrência de heterogeneidade, porém mais baixa que os demais grupos, com $Q=4,954$ ($p=0,042$) e $I^2=60\%$ (IC 95% 9%–100%). Nota-se a proximidade destas estimativas à fronteira de valores usualmente determinados como pontos de corte ($p<0,05$ e $I^2=50\%$), e também a amplitude do intervalo de confiança para a estimativa I^2 .

Com vistas a dirimir a dúvida em relação à existência de heterogeneidade significativa nos resultados, foi realizada análise por metaregressão, de modo a explorar suas possíveis fontes. Buscou-se utilizar como covariáveis as mesmas variáveis das demais análises, entretanto foi possível somente a utilização de modelo com as variáveis tipo de estudo (e1), e padrão-ouro utilizado (e4). Não foi detectada influência de nenhuma das duas variáveis, seja em análise individual ou em conjunto (Tabelas 47 e 48), com $p > 0,05$ para sensibilidade, especificidade e estatística chi-quadrado, e $I^2 < 50\%$.

Tabela 47 – Análise por metaregressão gerada para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	7	0,46 (0,08–0,89)	0,52	0,91 (0,55–0,99)	0,56
Padrão-ouro utilizado	7	0,80 (0,62–0,91)	0,16	0,97 (0,89–0,99)	0,76

Legenda: Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

Tabela 48 – Análise por metaregressão gerada para modelo conjunto, relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico

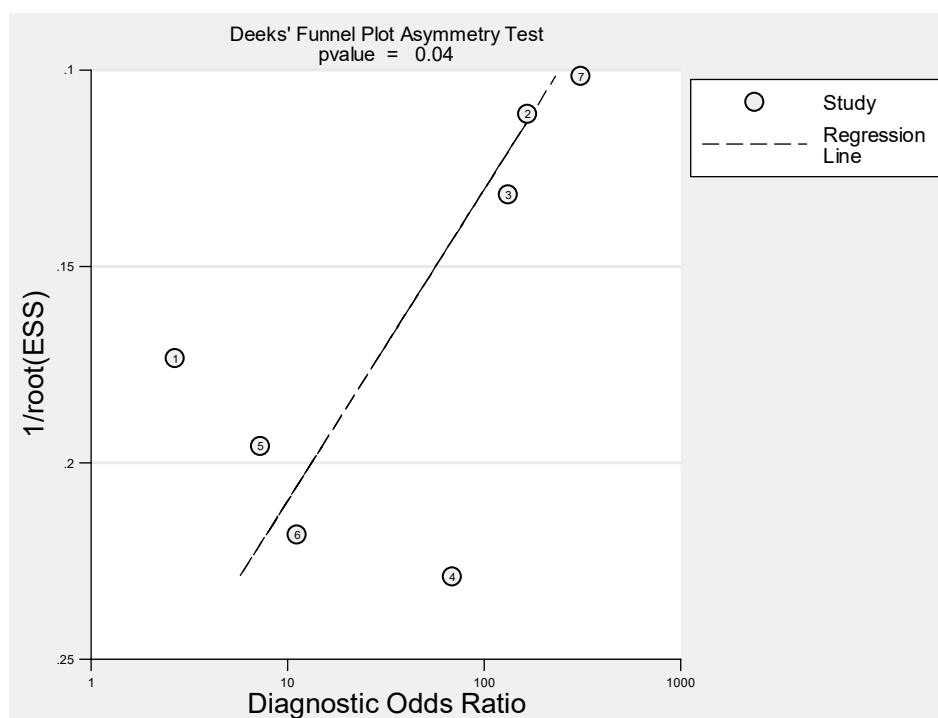
Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I^2	I^2 - lim inf	I^2 - lim sup
Tipo de estudo	0,98	0,61	0	0	100
Padrão-ouro utilizado	4,79	0,09	58	6	100

Legenda: lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

Para este grupo de estudos, a partir da inspeção visual do gráfico de funil e o valor da estatística gerada pelo teste de assimetria de Deeks ($p=0,04$), constatou-se a possibilidade de presença de viés de publicação estatisticamente significativa (Figura 105 e Tabela 49).

Figura 105 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 49 – Viés de publicação apreciado pelas medidas estatísticas geradas conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico

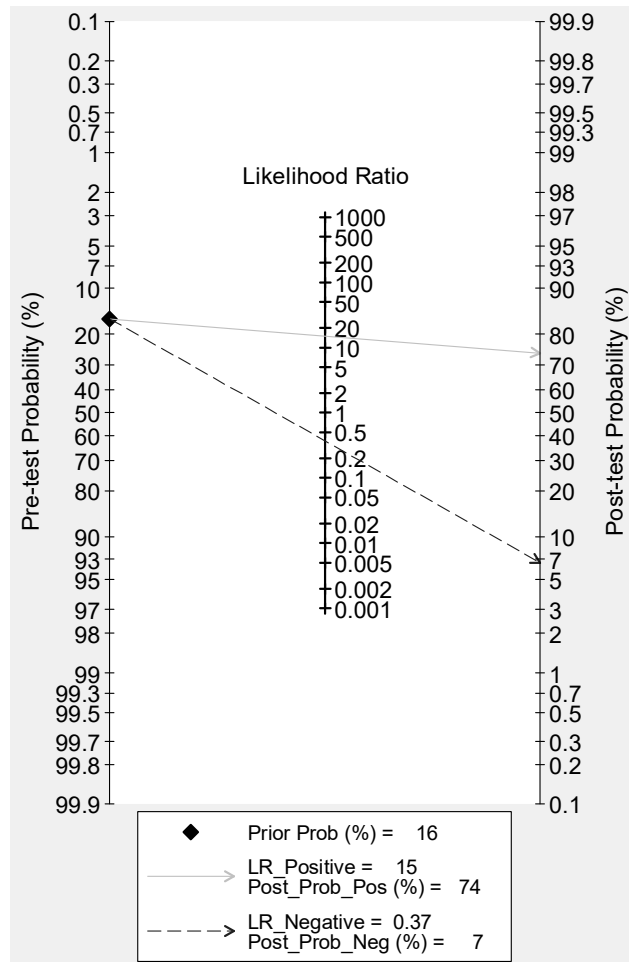
	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	-29,05514	10,49104	-2,77	0,039	-56,02322	-2,087064
intercepto	8,393061	1,516704	5,53	0,003	4,494249	12,29187

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.

Fonte: A autora, 2018.

A partir da probabilidade pré-teste de doença de 16%, obteve-se estimativas de probabilidade pós-teste de doença de 74% (positivo), e 7% (negativa) (Figura 106).

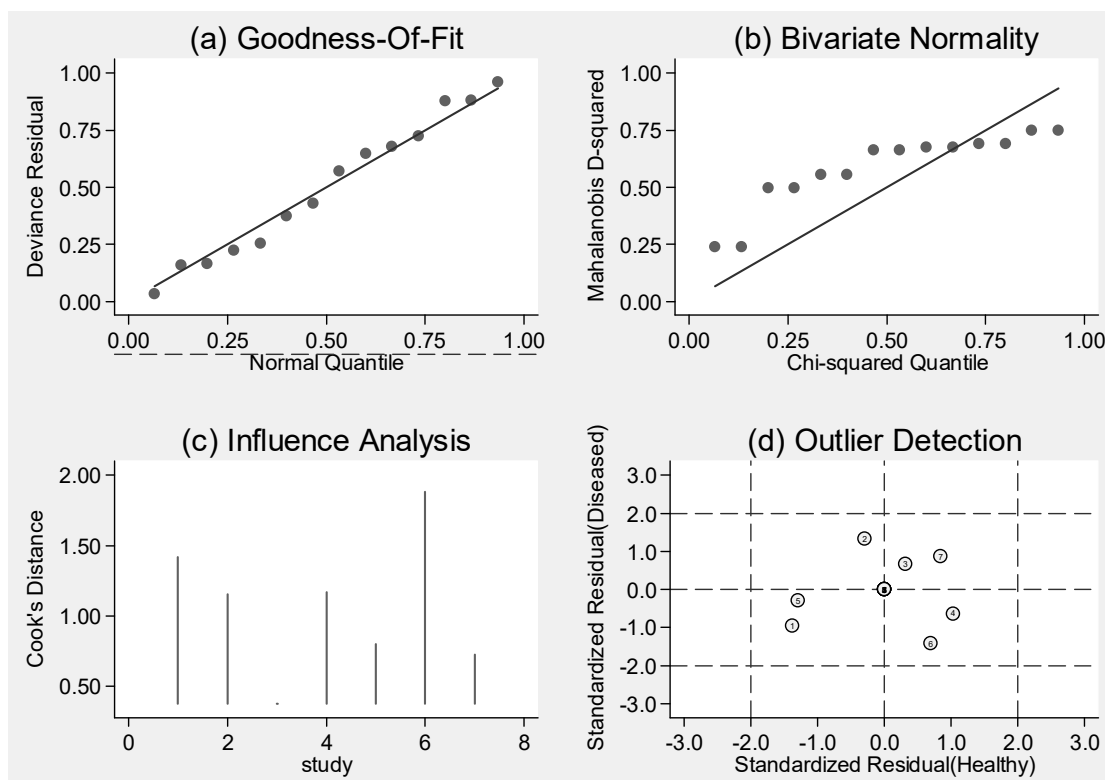
Figura 106 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Por fim e nos moldes de outras análises já relatadas, a Figura 107 apresenta os quatro gráficos relativos a ajuste do modelo e detectam, dentre outros, a presença de prováveis *outliers* entre os estudos. Neste caso, os resultados apontaram para a ausência de qualquer estudo estatisticamente destoante dos demais. Entretanto, a partir de avaliação visual dos gráficos de forest, optou-se pela realização de análise de sensibilidade com a retirada de um estudo que poderia estar impactando as estimativas de sensibilidade deste grupo, ao apresentar sensibilidade de apenas 17% (SHUM et al., 2012).

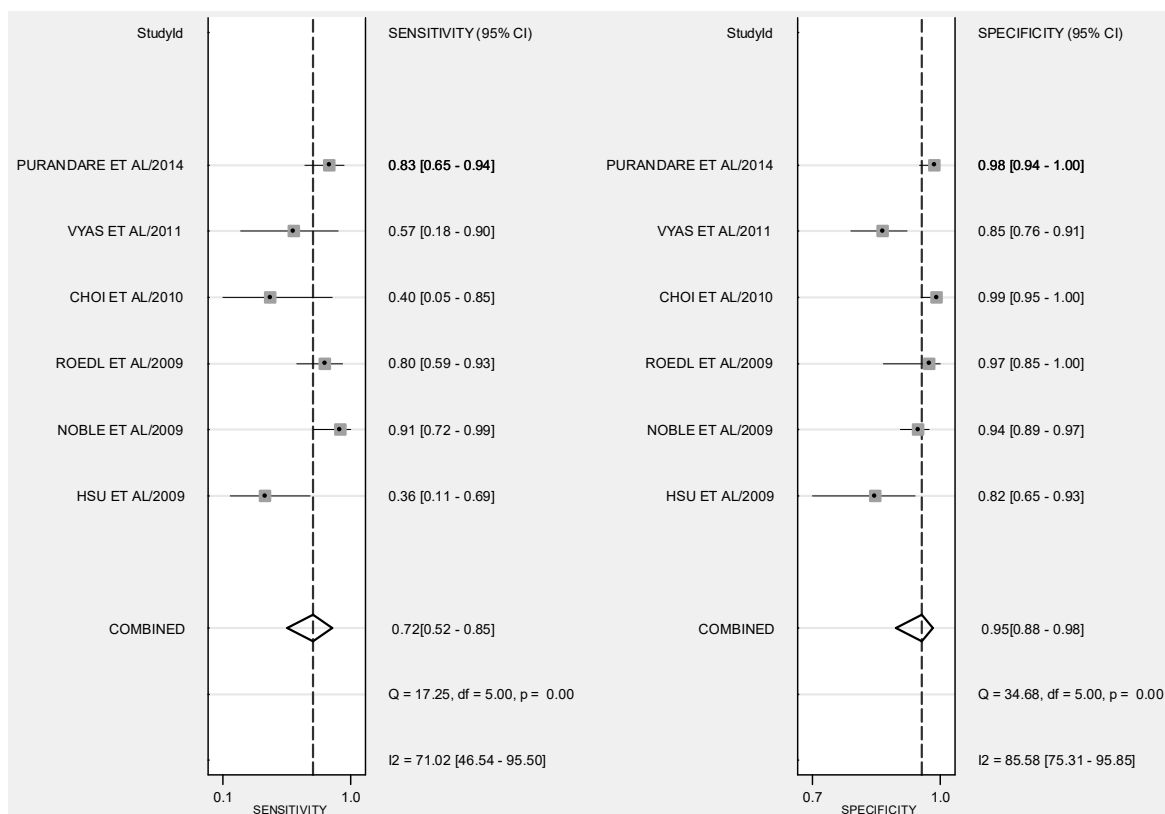
Figura 107 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

A nova análise empreendida passou a contar com seis estudos e 664 pacientes (101 doentes e 563 não doentes). As medidas combinadas passaram a apontar para sensibilidade de 72% (IC 95% 52%–85%), especificidade de 95% (IC 95% 88%–98%), acurácia de 93% (IC 95% 90%–95%) (Figuras 108 e 109). Enquanto a medida de sensibilidade apresentou crescimento, as demais mantiveram-se praticamente inalteradas.

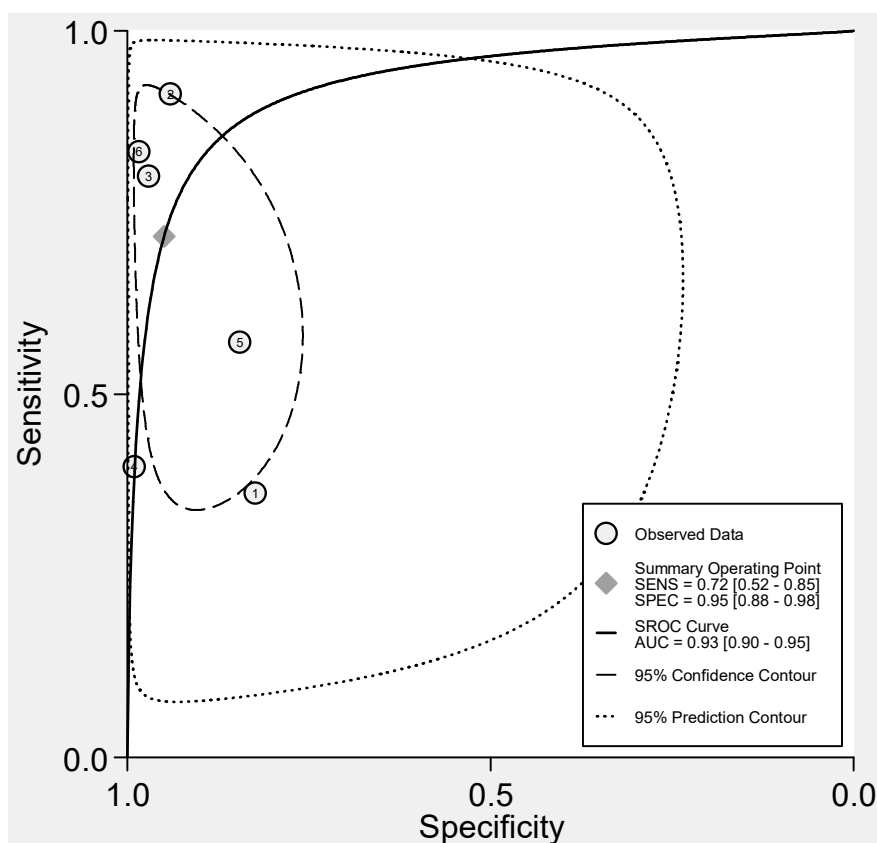
Figura 108 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Houve também pequenas reduções nos valores das demais estimativas, com RVP passando de 15,0 para 14,1 (IC 95% 5,2–38,7), RVN de 0,37 para 0,30 (IC 95% 0,16–0,55), e razão de chances diagnóstica de 40 para 47 (IC 95% 11–208). Estes valores apontam para um alto valor informacional do teste (DWAMENA; 2007).

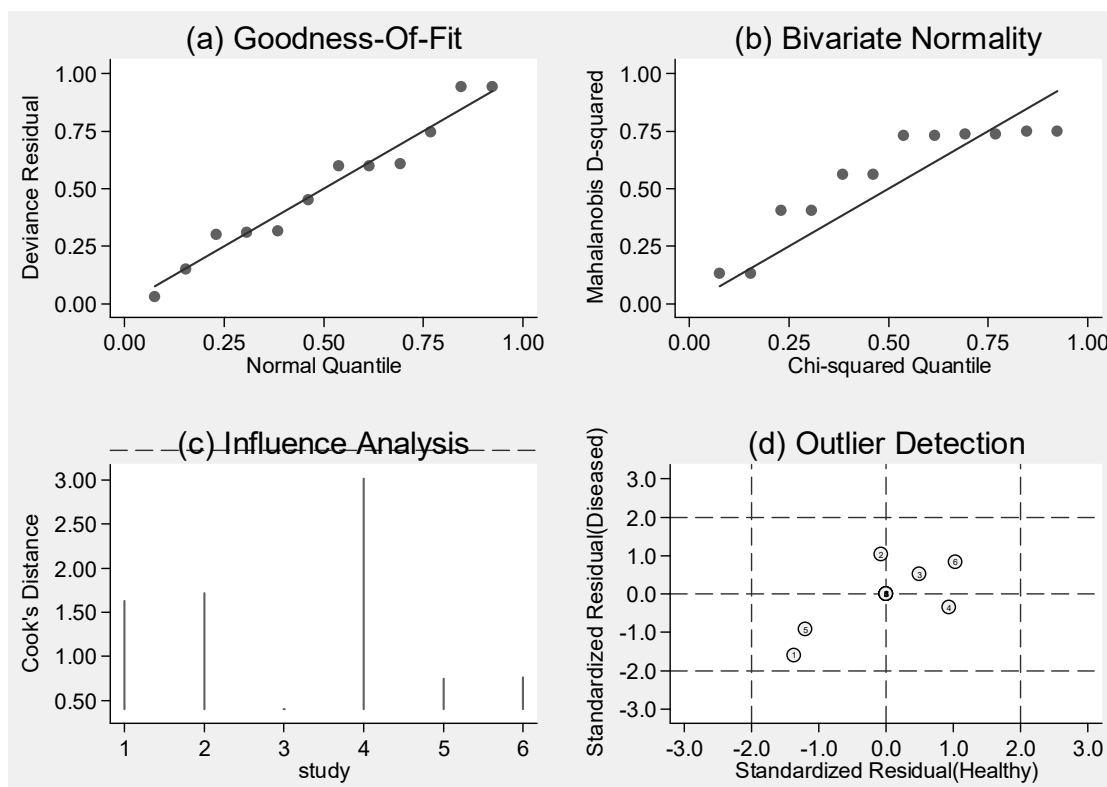
Figura 109 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

A principal mudança observada neste grupo com a realização da análise de sensibilidade encontra-se na avaliação da heterogeneidade a partir das estatísticas chi-quadrado e I^2 , que passaram a apontar para a ausência de heterogeneidade com $Q=1,548$ ($p=0,231$) e $I^2=0\%$ (IC 95% 0–100). Nota-se, no entanto, a permanência da grande amplitude do intervalo de confiança para a estimativa I^2 . A avaliação da presença de estudos *outliers* (Figura 110) continuou sugerindo a ausência de estudos preponderantemente extremos, que pudessem exercer influência significativa sobre o resultado do grupo e, desta forma, não foram realizadas análises adicionais para estes estudos.

Figura 110 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia da PET-TC no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente de tipo histológico

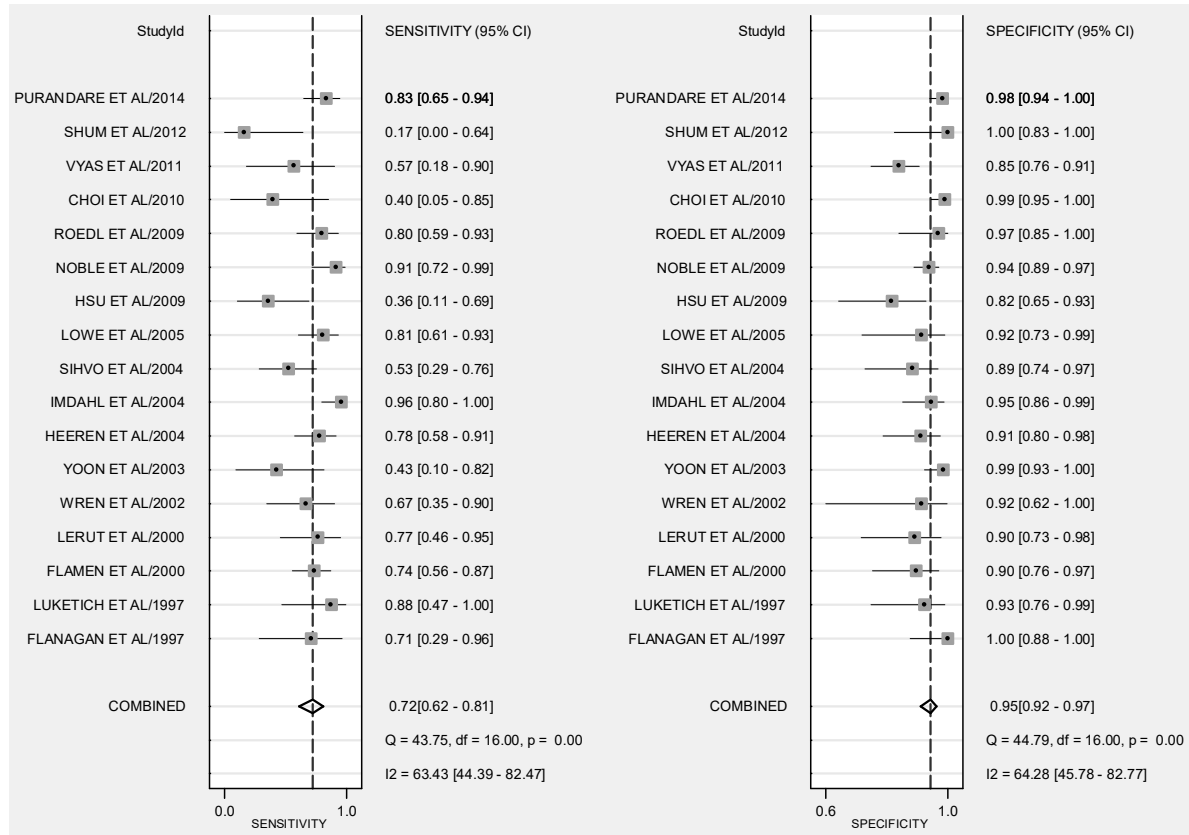


Fonte: A autora, 2018.

6.7.1.2 Acurácia do PET *scan* no estadiamento no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) por unidade de análise paciente, independente do equipamento PET utilizado e do tipo histológico

Dezessete estudos, totalizando 1.245 pacientes (285 doentes e 960 não doentes) foram utilizados nessa análise. A probabilidade de doença pré-teste foi de 23%. As estimativas geradas mostraram sensibilidade combinada de 72% (IC 95% 62%–81%) e especificidade de 95% (IC 95% 92%–97%) (Figura 111). Destacaram-se neste grupo a presença de um estudo com sensibilidade visivelmente inferior aos demais (17%) (SHUM et al., 2012) e o intervalo de confiança mais amplo de Wren e colaboradores (2002) para sua medida de especificidade.

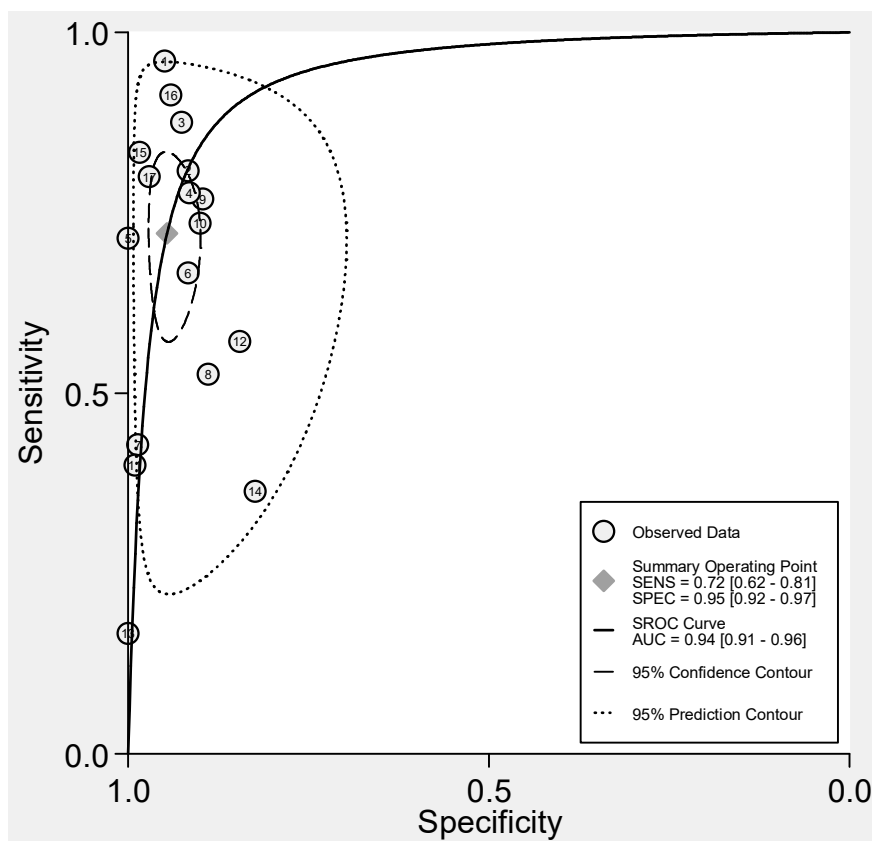
Figura 111 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

A área sob a curva indicou acurácia de 94% (IC 95% 91-96) (Figura 112). As estimativas para as razões de verossimilhança positiva e de chances diagnóstica apontaram para alto poder discriminatório do teste, com estimativas de 13,3 (IC 95% 8,2-21,6) e 45 (IC 95% 22-91), respectivamente. Por outro lado, estimativa para razão de verossimilhança negativa, de 0,29 (IC 95% 0,21-0,42), sugeriu alto valor informacional do teste.

Figura 112 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e do tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Presença de heterogeneidade significativa a partir das estatísticas chi-quadrado e I^2 apresentaram resultados conflitantes, com $Q=4,499$ e $p=0,053$, enquanto $I^2=56\%$ (IC 95% 0%–100%). Como parece haver suspeita de heterogeneidade, decidiu-se por realizar análise por metaregressão, utilizando as mesmas variáveis dos casos já relatados.

Seus resultados apontam para a influência significativa da variável tipo de padrão ouro empregado, seja sobre sensibilidade ($p=0,04$) ou sobre os resultados conjuntamente ($p=0,01$ e $I^2=80\%$). As variáveis tipo de estudo e conhecimento do resultado dos demais exames também se mostraram estatisticamente significativas no modelo conjunto ($p=0,01$ e $p=0,00$, respectivamente) (Tabelas 50 e 51 e Figura 113).

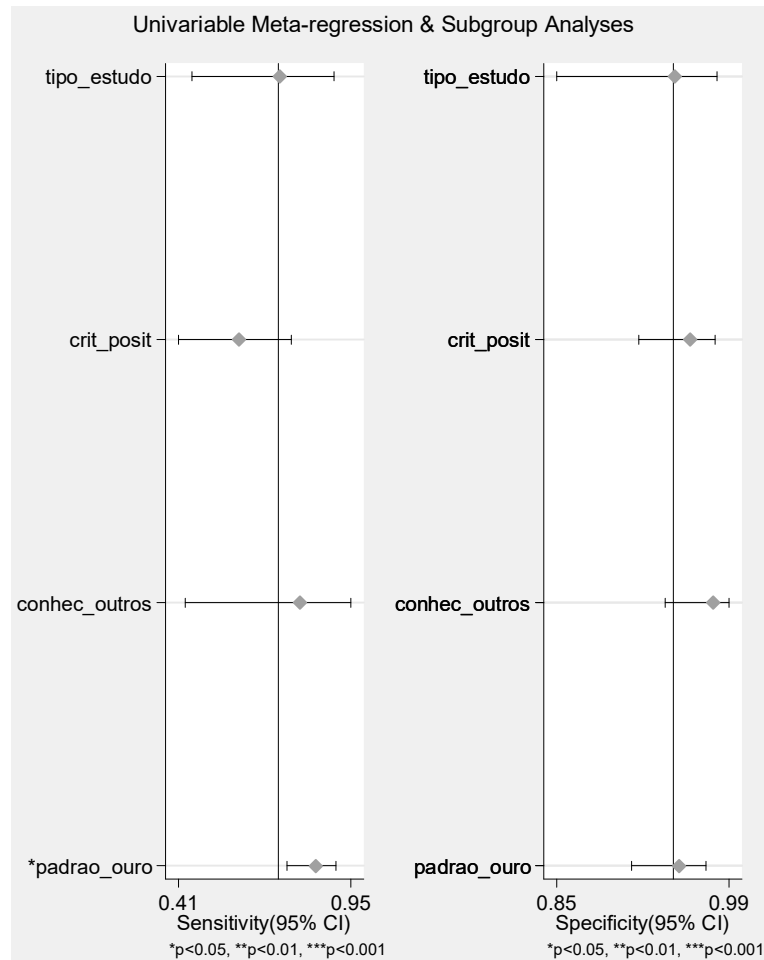
Tabela 50 – Análise por metaregressão gerada para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	17	0,73 (0,45–0,90)	0,93	0,95 (0,85–0,98)	0,98
Critério de exame positivo	17	0,60 (0,41–0,76)	0,22	0,96 (0,92–0,98)	0,47
Conhecimento demais exames	17	0,79 (0,43–0,95)	0,63	0,98 (0,94–0,99)	0,07
Padrão-ouro utilizado	17	0,84 (0,75–0,90)	0,04	0,95 (0,91–0,97)	0,80

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

Figura 113 – Análise por metaregressão univariável e análises de subgrupo para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 51 – Análise por metaregressão gerada para modelo conjunto, relativo à metanálise de estudos para análise de metástases à distância (*status M*), com unidade de análise paciente, para todos os pacientes e independente do tipo de sistema PET

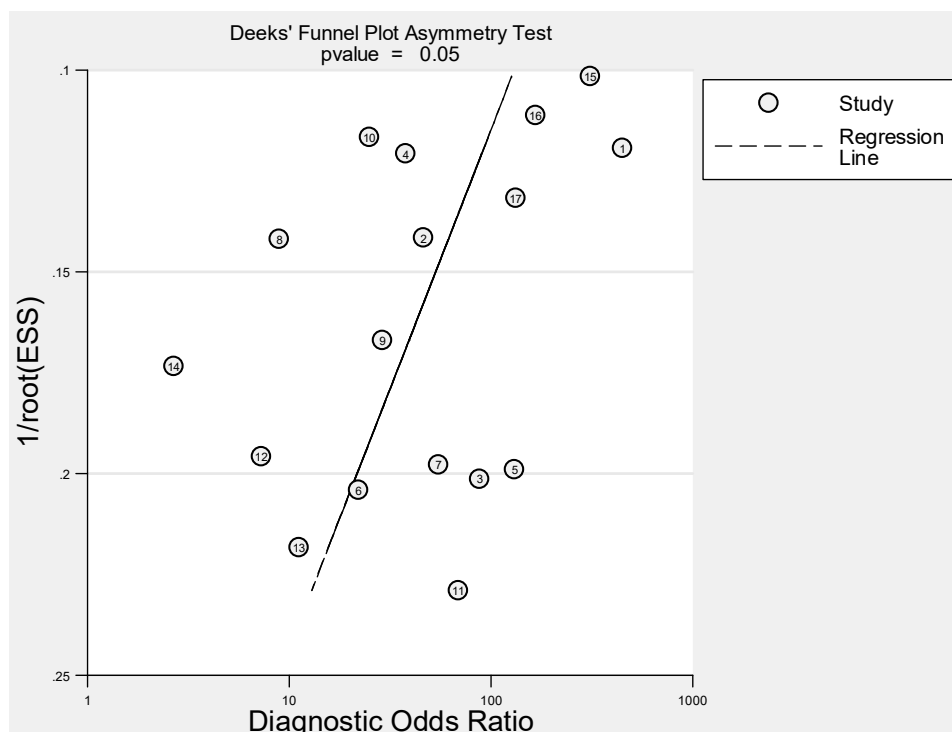
Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	9,41	0,01	79	54	100
Critério de exame positivo	5,30	0,07	62	15	100
Conhecimento demais exames	74,89	0,00	97	96	99
Padrão-ouro utilizado	10,09	0,01	80	57	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

Para este grupo de estudos, há evidência da presença de viés de publicação estatisticamente significativa, a partir de avaliação do gráfico de funil e estatística gerada pelo teste de assimetria de Deeks ($p=0,05$) (Figura 114 e Tabela 52).

Figura 114 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

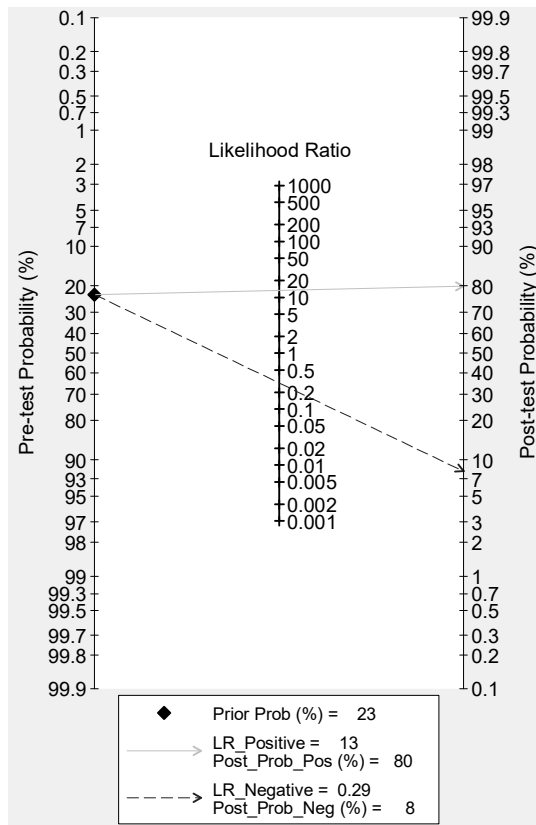
Tabela 52 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET

	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	-17,93381	8,300478	-2,16	0,047	-35,62586	-0,2417597
intercepto	6,66253	1,223557	5,45	0,000	4,054579	9,27048

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.
 Fonte: A autora, 2018.

Probabilidades pós-teste de doença foram obtidas, a partir do gráfico de Fagan, que simula um ambiente onde a prevalência de doença corresponde à probabilidade pré-teste (23%). Deste modo, a probabilidade de um indivíduo com a doença ser detectado pela PET foi de 80%, enquanto a probabilidade de um doente não ser detectado pela PET foi de 8% (Figura 115).

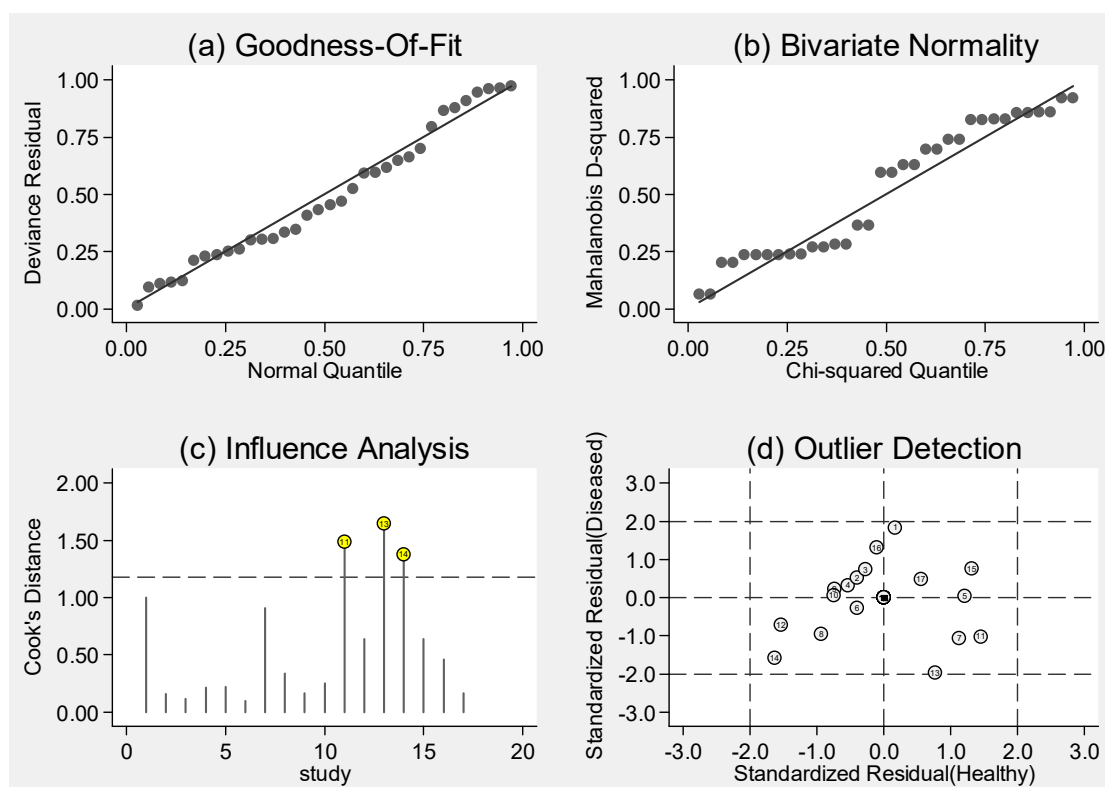
Figura 115 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, a Figura 116 apresenta os resultados dos gráficos que avaliam ajuste ao modelo e presença de estudos possivelmente destoantes dos demais. Neste grupo de estudos, apesar de aparentemente nenhum ter havido a presença de nenhum possível *outlier* e haver um bom ajuste dos resíduos, três estudos aparentam exercer maior influência nos resultados em relação aos demais (HSU et al., 2012; ROEDL et al., 2009 e CHOI et al., 2010). Como o estudo de Roedel e colaboradores não apresenta medidas com valores extremos, levou-se em consideração análise visual dos gráficos de forest para realização de análise de sensibilidade sem a presença dos estudos de Hsu (2012), Choi (2010) e Shum (2012).

Figura 116 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à metanálise de estudos para análise de metástases à distância (*status M*), com unidade de análise paciente, para todos os pacientes e independente do tipo de sistema PET



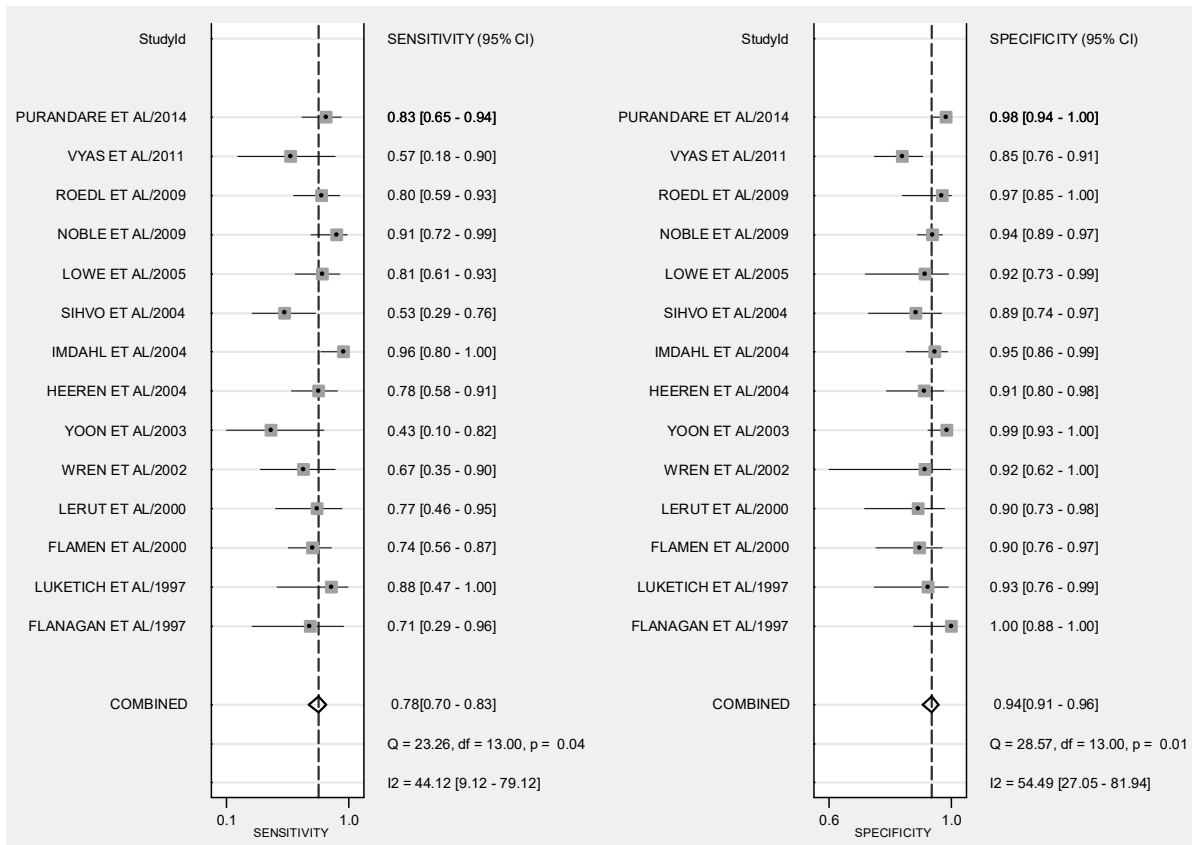
Fonte: A autora, 2018.

A nova análise (14 estudos e 1.065 pacientes, sendo 263 doentes e 802 não doentes) mostrou aumento na medida sumária de sensibilidade de 72% para 78%

(IC 95% 70%–83%), às custas de pequenas reduções nos valores de especificidade e acurácia, de 95% para 94% (IC 95% 91%–96%) e de 94% para 93% (IC 95% 91%–95%), respectivamente (Figuras 117 e 118). Enquanto as estimativas para RVP e razões de chance diagnóstica experimentaram aumentos para 12,8 (IC 95% 8,2–19,9) e 54 (IC 95% 18–103), RVN teve redução para 0,24 (IC 95% 0,18–0,32), todos exprimindo melhora na capacidade discricionária do teste.

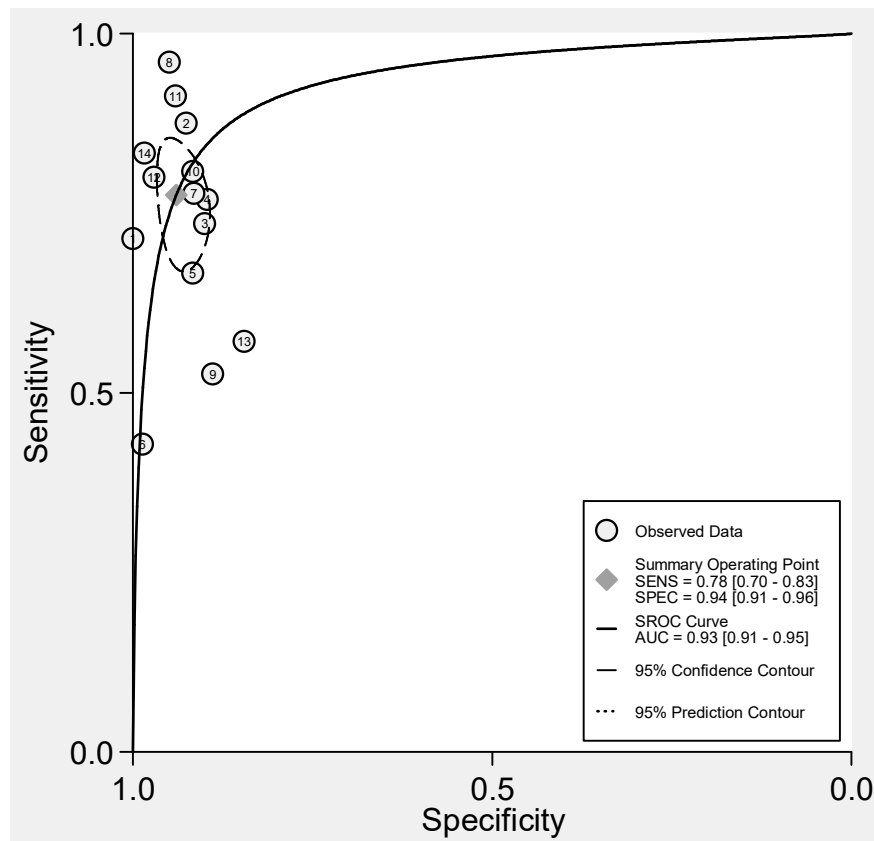
Avaliação de heterogeneidade através das estatísticas chi-quadrado e I^2 continuaram a sugerir ausência de heterogeneidade nos resultados dos estudos, com $Q=0,355$ e $p=0,419$, e $I^2=0\%$ (IC 95% 0–100%).

Figura 117 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade de estudos para avaliação da acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

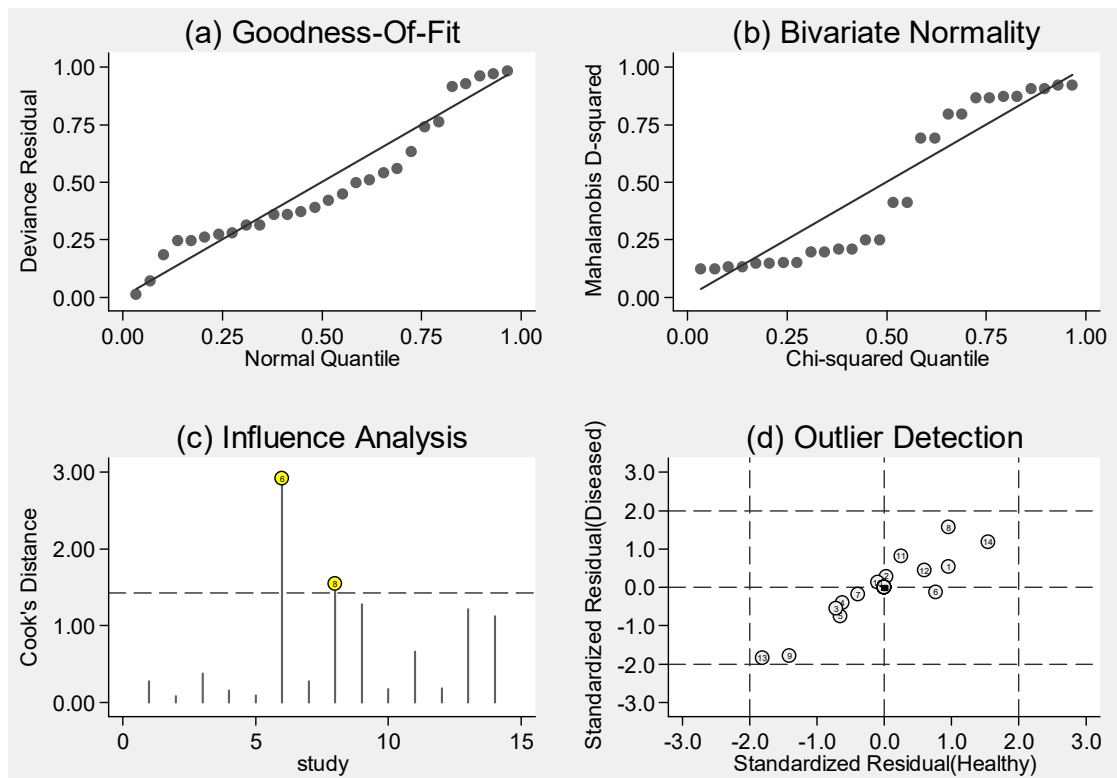
Figura 118 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

A avaliação da presença de estudos que estivessem atuando sobremaneira sobre os resultados obtidos passou a apontar para a presença de dois *outliers*: Yoon e colaboradores (2003) e Imdahl e colaboradores (2004) (Figura 119). Ao se explorar a possibilidade de realização de nova análise de sensibilidade que contemplasse a retirada destes dois estudos, verificou-se que esta medida acarretaria na piora das medidas de acurácia da tecnologia (sensibilidade 76%, especificidade 93% e acurácia 91%). Dado que o grupo de estudos já possuía avaliação do poder informacional do teste sugerido como bom e indícios de ausência de heterogeneidade nos resultados para este grupo, decidiu-se não se explorar mais a fundo esta nova análise.

Figura 119 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico e tipo de sistema PET



Fonte: A autora, 2018.

6.7.1.3 Acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) por unidade de análise paciente, segundo tipo histológico

Quatro estudos traziam dados para a unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma, enquanto três trabalhos apresentaram dados para pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas, em relação ao estadiamento de metástases à distância. Entretanto, houve número insuficiente de estudos em cada análise por tecnologia utilizada para cada subgrupo, impedindo a realização das análises estatísticas pelo programa.

Desta forma, na impossibilidade de gerar medidas combinadas de sensibilidade e especificidade para este grupo, a Tabela 53 apresenta os dados individuais de cada estudo, apresentando os valores de VP, FP, FN e VN, assim

como sensibilidade, especificidade, acurácia, VPN e VPP individuais de cada estudo, agrupados por tipo histológico e tipo de tecnologia.

Percebe-se, mesmo na ausência da análise quantitativa, a variabilidade de resultados dos estudos. Enquanto a maioria dos estudos apresenta valores de sensibilidade extremamente baixos, Roedl e colaboradores (2009) e Purundare e colaboradores (2014) obtiveram valor de sensibilidade igual ou superior à 80% para o estadiamento à distância do adenocarcinoma.

Destaca-se, de igual forma, o desempenho ruim da tecnologia no grupo de pacientes com carcinoma de células escamosas, onde todos os três estudos obtiveram sensibilidade inferior à 43%.

Por outro lado, todos os estudos aqui dispostos apresentaram especificidade ao menos moderada, superior à 82%, independente do tipo histológico.

Tabela 53 – Resultados dos estudos para análise de metástases à distância (*status M*) para câncer de esôfago e unidade de análise paciente, por tipo histológico e tipo de tecnologia PET utilizada

Tipo histológico	Tecnologia PET	Nº estudos	Autor	VP	FP	FN	VN	Sens	Esp	Ac	VPP	VPN
Adenocarcinoma	PET-TC	3	Roedl et al. (2009)	20	1	5	33	80,0	97,1	89,8	95,2	86,8
			Vyas et al. (2011)	4	15	3	82	57,1	84,5	82,7	21,1	96,5
			Purandare et al. (2014)	25	2	5	124	83,3	98,4	95,5	92,6	96,1
	Todos os tipos de equipamentos	4*	Sihvo et al. (2004)	10	4	9	32	52,6	88,9	76,4	71,4	78,0
			Roedl et al. (2009)	20	1	5	33	80,0	97,1	89,8	95,2	86,8
			Vyas et al. (2011)	4	15	3	82	57,1	84,5	82,7	21,1	96,5
			Purandare et al. (2014)	25	2	5	124	83,3	96,1	95,5	92,6	96,1
Carcinoma de células escamosas	PET-TC	2	Hsu et al. (2009)	4	6	7	28	36,4	82,4	71,1	40,0	80,0
			Shum et al. (2012)	1	0	5	20	16,7	100,0	80,8	100,0	80,0
	Todos os tipos de equipamentos	3	Yoon et al. (2003)	3	1	4	73	42,9	98,6	93,8	75,0	94,8
			Hsu et al. (2009)	4	6	7	28	36,4	82,4	71,1	40,0	80,0
			Shum et al. (2012)	1	0	5	20	16,7	100,0	80,8	100,0	80,0

Legenda: Ac - acurácia; Esp - especificidade; FN – falsos negativos; FP – falsos positivos; Nº estudos – número de estudos; VN – verdadeiros negativos; VP – verdadeiros positivos; VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo.

Nota: Apesar haver 4 estudos, número em princípio suficiente para realização de metanálise, e a ausência de missings nas variáveis chave para cálculo das estimativas sumárias (VP, VN, FP e FN), o programa estatístico acusou a seguinte mensagem de erro: “Hessian has become unstable or asymmetric”.

Fonte: A autora, 2018.

6.7.2 Acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (status M) por unidade de análise lesão

Apenas três estudos avaliando metástases à distância (*status M* da doença) trouxeram dados para a unidade de análise lesão (metástase ou linfonodo): Kneist e colaboradores (2003), Roedl e colaboradores (2009) e Tan e colaboradores (2014). A tabela 54 apresenta os dados individuais destes estudos, para todos os pacientes, por tipo de tecnologia PET avaliada.

Tabela 54 – Resultados dos estudos com dados para análise de metástases à distância (*status M*) e unidade de análise lesão, independente de tipo histológico, por tipo de equipamento

Grupo	Nº estudos	Autor	VP	FP	FN	VN	Sens	Esp	Ac	VPP	VPN
PET-TC	2	Roedl et al. (2009)	36	1	9	38	80,0	97,4	88,1	97,3	80,1
		Tan et al. (2014)	21	4	13	265	61,8	98,5	94,4	84,0	95,3
Todos os tipos de equipamentos	3	Kneist et al. (2003)	7	1	13	7	35,0	87,5	50,0	87,5	35,0
		Roedl et al. (2009)	36	1	9	38	80,0	97,4	88,1	97,3	80,1
		Tan et al. (2014)	21	4	13	265	61,8	98,5	94,4	84,0	95,3

Legenda: Ac - acurácia; Esp - especificidade; FN – falsos negativos; FP – falsos positivos; Nº estudos – número de estudos; VN – verdadeiros negativos; VP – verdadeiros positivos; VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo.

Fonte: A autora, 2018.

Por fim, e de modo a sumarizar a seção de resultados desta revisão sistemática, é apresentada na Tabela 55 uma síntese esquemática dos resultados obtidos nas metanálises empreendidas. A tabela traz as estimativas sumárias para sensibilidade, especificidade e acurácia para cada objetivo de estadiamento (avaliação de doença ganglionar regional ou de metástases à distância), unidade de análise (paciente ou metástase), grupo avaliado e tipo de tecnologia PET empregada.

Percebem-se ganhos nas estimativas de especificidade com a utilização de equipamentos PET-TC em relação aos estudos que utilizaram PET simples, independente da unidade de análise e tipo de estadiamento realizado. Entretanto, estes ganhos são absolutamente marginais, e possivelmente sem significância estatística. O desempenho da tecnologia mais nova em termos de sensibilidade variou, dependendo da unidade de análise avaliada: enquanto nas análises com foco em paciente a PET simples pareceu ter sensibilidade mais elevada, nas análises que avaliavam lesão foi observado o oposto. Não foi observado um padrão claro para diferenças observadas para a acurácia entre os grupos.

No estadiamento de doença regional, onde esta comparação foi possível, o desempenho da PET-TC foi substancialmente melhor para unidade de análise lesão, quando comparado com os resultados para unidade de análise paciente, nos três desfechos principais do estudo. Para o grupo de estudos que utilizaram PET simples, enquanto as estimativas de sensibilidade foram mais altas nas avaliações para unidade de análise paciente, estimativas de especificidade e acurácia foram mais elevadas nos grupos utilizando unidade de análise lesão.

Dada a ausência de um padrão claro nas alterações entre os grupos, não foi possível estabelecer hipóteses para estes resultados detectados. Possivelmente, a melhoria na qualidade da imagem dos equipamentos trouxe ganhos em especificidade, com redução do número de falsos positivos. No entanto, uma maior especificidade levou a perdas em termos de sensibilidade, sem que houvesse mudanças sensíveis nos níveis de acurácia global.

Tabela 55 – Síntese dos resultados das metanálises realizadas na revisão sistemática, por objetivo de estadiamento, unidade de análise, grupo de pacientes avaliado e tipo de tecnologia PET utilizada

Status	Unidade Análise	Grupo pacientes	PET-TC			PET simples			Todos os tipos de equipamentos			
			Sens	Esp	Ac	Sens	Esp	Ac	Sens	Esp	Ac	
N	Paciente	Todos	0,41 (0,29–0,55)	0,91 (0,85–0,94)	0,82 (0,78–0,85)	0,59 (0,48–0,69)	0,83 (0,76–0,88)	0,81 (0,77–0,84)	0,47 (0,38–0,57)	0,88 (0,84–0,92)	0,82 (0,78–0,85)	
		Todos - AS1	0,49 (0,38–0,59)	0,89 (0,84–0,93)	0,80 (0,76–0,83)	–	–	–	0,54 (0,46–0,62)	0,87 (0,83–0,91)	0,81 (0,77–0,84)	
		Todos - AS2	0,51 (0,39–0,63)	0,90 (0,87–0,92)	0,90 (0,87–0,92)	–	–	–	0,54 (0,45–0,62)	0,88 (0,85–0,91)	0,86 (0,83–0,89)	
		Todos - AS3	0,42 (0,28–0,58)	0,89 (0,84–0,93)	0,83 (0,79–0,86)	–	–	–	–	–	–	
		Adeno	–	–	–	–	–	–	0,20 (0,06–0,51)	0,96 (0,91–0,98)	0,95 (0,93–0,97)	
		Escamoso	0,47 (0,36–0,59)	0,87 (0,80–0,92)	0,76 (0,72–0,79)	0,68 (0,54–0,79)	0,80 (0,67–0,89)	0,81 (0,78–0,85)	0,54 (0,42–0,65)	0,86 (0,79–0,91)	0,79 (0,76–0,83)	
		Escamoso - AS1	0,50 (0,37–0,62)	0,90 (0,87–0,92)	0,90 (0,87–0,92)	–	–	–	0,56 (0,44–0,67)	0,88 (0,83–0,92)	0,85 (0,88–0,88)	
		Todos	0,64 (0,50–0,76)	0,97 (0,93–0,99)	0,91 (0,89–0,94)	0,49 (0,36–0,62)	0,96 (0,92–0,98)	0,85 (0,82–0,88)	0,58 (0,47–0,68)	0,97 (0,94–0,98)	0,90 (0,87–0,92)	
		Todos - AS1	0,66 (0,52–0,77)	0,96 (0,92–0,98)	0,92 (0,90–0,94)	–	–	–	0,63 (0,51–0,73)	0,97 (0,95–0,98)	0,94 (0,91–0,96)	
		Todos - AS2	0,73 (0,62–0,81)	0,98 (0,95–0,99)	*	–	–	–	–	–	–	
		Lesão	0,59 (0,41–0,74)	0,96 (0,90–0,99)	0,89 (0,86–0,91)	0,55 (0,40–0,69)	0,94 (0,89–0,97)	0,87 (0,84–0,90)	0,56 (0,44–0,68)	0,95 (0,91–0,98)	0,87 (0,84–0,90)	
		Escamoso - AS1	0,54 (0,39–0,69)	0,95 (0,88–0,98)	0,85 (0,81–0,88)	0,59 (0,44–0,72)	0,95 (0,90–0,98)	0,88 (0,85–0,91)	0,53 (0,43–0,64)	0,94 (0,90–0,97)	0,84 (0,80–0,87)	
	Escamoso - AS2	0,67 (0,49–0,81)	0,98 (0,95–0,99)	*	0,61 (0,44–0,75)	0,95 (0,88–0,98)	0,88 (0,85–0,91)	0,63 (0,49–0,76)	0,97 (0,94–0,99)	0,92 (0,89–0,94)		
	Escamoso - AS3	0,67 (0,44–0,85)	0,98 (0,95–0,99)	0,96 (0,94–0,97)	–	–	–	–	–	–		
	M	Paciente	Todos	0,65 (0,41–0,83)	0,96 (0,89–0,98)	0,93 (0,91–0,95)	0,75 (0,66–0,82)	0,93 (0,91–0,95)	0,95 (0,92–0,96)	0,72 (0,62–0,81)	0,95 (0,92–0,97)	0,94 (0,91–0,96)
			Todos - AS1	0,72 (0,52–0,85)	0,95 (0,88–0,98)	0,93 (0,90–0,95)	0,73 (0,66–0,79)	0,92 (0,88–0,94)	0,91 (0,89–0,94)	0,78 (0,70–0,83)	0,94 (0,91–0,96)	0,93 (0,91–0,95)

Legenda: Ac – acurácia; Esp – especificidadePET – tomografia de emissão de pósitrons; PET-TC – tomografia de emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada; Sens – sensibilidade.

Nota: *Análise de sensibilidade realizada em separado para sensibilidade e especificidade. Desta forma, não foi avaliada a acurácia nesta análise, por terem sido gerados dois valores distintos.

Fonte: A autora, 2018.

6.8 Discussão

Revisões sistemáticas são usualmente realizadas com o objetivo de sumarizar toda a evidência disponível (publicada ou não) em relação a uma pergunta clínica específica cuja resposta não esteja bem estabelecida. Este tipo de estudo representa o mais alto nível de evidência disponível, e se baseia não apenas na sumarização dos resultados dos estudos, mas também na avaliação crítica da qualidade e tentativa de explicação das variações entre os resultados observados (CAMPBELL et al., 2015).

Revisões sobre tecnologias diagnósticas trazem desafios adicionais, e requerem métodos estatísticos distintos para sumarização dos resultados de uma metanálise daqueles utilizados para estudos de intervenção (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015). A quase totalidade dos estudos primários com foco na avaliação da acurácia destas tecnologias são realizados em desenhos de estudos transversais, considerados o padrão ouro para estudos com este objetivo.

Por conseguinte, estudos de acurácia diagnóstica são frequentemente heterogêneos, e as estimativas geradas por eles variam em decorrência não apenas de diferenças nos desenhos de estudo, mas também por disparidades nas características dos pacientes, na definição do critério de positividade, na forma e no contexto em que tanto os testes em avaliação quanto os considerados o padrão-ouro são realizados (DEVILLÉ et al., 2002; JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015). Além disso, as diferenças nos resultados podem ser decorrentes de disparidades na condução dos estudos ou na análise dos seus dados, com possível enviesamento dos resultados podendo ocorrer a partir de exclusões de resultados inconclusivos, o que pode levar a se sobrestimar a acurácia do teste no estudo e, conseqüentemente, na revisão (DEVILLÉ et al., 2002; JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015).

Deste modo, a avaliação da heterogeneidade nos resultados destes estudos mostra-se complexa (DEVILLÉ et al., 2002). Além disso, a presença de viés de publicação pode ocorrer com maior intensidade na área de pesquisa diagnóstica (CAMPBELL et al., 2015), pelos mesmos motivos expostos.

O estudo aqui realizado buscou avaliar a acurácia diagnóstica da tecnologia PET *scan* no estadiamento inicial do câncer de esôfago, questão clínica que ainda

não estava bem estabelecida, embora já existissem revisões sistemáticas com metanálise publicadas sobre o assunto (VAN WESTREENEN et al., 2004; VAN VILET et al., 2008; SHI et al., 2013; JIANG et al., 2018). Entretanto, parte importante destes trabalhos foi realizada há mais de uma década, sem englobar estudos com PET-TC, pelo reduzido número de estudos que haviam disponíveis com a tecnologia mais nova na época das revisões (VAN WESTREENEN et al., 2004; VAN VILET et al., 2008). As revisões mais recentes, por outro lado, limitaram o foco de suas análises ao estadiamento ganglionar (*status N*), com recortes extras para a unidade de análise paciente ou o tipo histológico carcinoma de células escamosas (SHI et al., 2013; JIANG et al., 2018).

O trabalho executado nesta tese se debruçou em sintetizar as evidências existentes não apenas para a avaliação de doença ganglionar regional (*status N*), como também para detecção de doença metastática à distância (*status M*). Foram incluídos estudos que utilizaram os dois tipos de equipamentos PET e não houve restrições ao ano de publicação dos estudos. Esta revisão identificou e incluiu um grande número de estudos (61), em número bastante superior a todas as revisões previamente identificadas. Apesar do estudo mais antigo ter sido publicado em 1997, o fato de quase metade deles ter sido publicado a partir de 2010, e 11,5% a partir de 2015, mostra a relativa atualidade do tema, que permanece despertando interesse de pesquisadores da área.

A acurácia diagnóstica usualmente é representada por duas medidas principais, a sensibilidade e especificidade, além da medida de acurácia global, avaliada através da área sob a curva SROC. A primeira se refere à probabilidade de o indivíduo com a doença em questão ser classificado pela tecnologia em análise como positivo, enquanto a segunda medida se refere à probabilidade do indivíduo sem a condição ser classificado como negativo pelo teste. Já a acurácia global congrega as duas medidas, correspondendo à proporção de indivíduos corretamente avaliados pelo teste, sendo afetada pela prevalência de doença na população (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015).

Esta revisão obteve, como estimativas para avaliação de linfonodos regionais e unidade de análise paciente, sensibilidade sistematicamente baixas: de 41% (IC 95% 29%–55%) para PET-TC, de 59% (IC 95% 48%–69%) para PET simples e de 47% (IC 95% 38%–57%) para estudos independente do tipo de equipamento utilizado. Os resultados para PET-TC mostraram-se mais baixos que os obtidos nas

demais revisões, que incluíram estudos mais antigos, ainda que dentro do limite superior do intervalo de confiança. As revisões de BCBSA (2002) e van Westreenen e colaboradores (2004) obtiveram 51% para sensibilidade, enquanto os valores das revisões de van Vilet e colaboradores (2008) e de Shi e colaboradores (2013) mostraram valores de, respectivamente, 57% e 55%. Os valores para o grupo com estudos utilizando equipamentos PET simples aproxima-se das estimativas obtidas pelos demais autores. Análise de sensibilidade conduzida para o grupo de estudos utilizando apenas PET-TC, onde foram retirados da análise estudos identificados como potenciais *outliers*, encontrou sensibilidade de 49% (IC 95% 38%–59%), valor mais próximo aos dos demais autores, mas ainda assim baixos.

A especificidade sumária foi estimada, considerando unidade de análise paciente, em 91% (IC 95% 85%–94%) para PET-TC, 83% (IC 95% 76%–88%) para PET simples e 88% (IC 95% 84%–92%) para estudos independente do tipo de equipamento PET empregado. A estimativa pontual para PET-TC, inversamente, mostrou-se mais alta do que os demais estudos, que variaram entre 76% (IC 95% 66%–83%) (SHI et al., 2013) e 89% (IC 95% 81%–94%) (BCBSA, 2002). Estimativa obtida em análise de sensibilidade para este grupo de estudos apontou para especificidade de 89% (IC 95% 84%–93%).

Já na avaliação de metástases à distância, foram obtidas, para a unidade de análise paciente, sensibilidade e especificidade sumárias de, respectivamente, 65% (IC 95% 41%–83%) e 96% (IC 95% 89%–98%) para PET-TC, 75% (IC 95% 66%–82%) e 93% (IC 95% 91%–95%) para PET simples e 72% (IC 95% 62%–81%) e 95% (IC 95% 92%–97%) para estudos independente do tipo de equipamento. Estes resultados para PET simples e independente do tipo de equipamento condizem com os obtidos por van Westreenen e colaboradores (2004) — sensibilidade de 67% (IC 95% 58%–76%) e especificidade de 97% (IC 95% 90%–100%) — e por van Vilet e colaboradores (2008), que reportaram 71% (IC 95% 62%–79%) para sensibilidade e 93% (IC 95% 89%–97%) para especificidade. A revisão elaborada pela BCBSA (2002) obteve faixa de valores de 69%–100% para sensibilidade e 90%–93% para especificidade, ao invés de valores pontuais, mas igualmente compatíveis com as estimativas obtidas nas análises que englobaram os estudos com PET simples, e, portanto, mais antigos. Uma hipótese para as diferenças observadas entre as estimativas das demais revisões e as aqui obtidas repousa na maior proporção de estudos mais recentes, com equipamentos mais novos, que às custas da queda na

sensibilidade, podem possuir melhor especificidade, porque agregam imagem anatômica e metabólica.

Outra hipótese para tal diferença nos resultados reside na possibilidade de melhorias na metodologia dos estudos primários ao longo do tempo, com maior rigor por parte dos pesquisadores na seleção dos pacientes e no relato dos métodos utilizados nos estudos. A avaliação da qualidade metodológica de todos os estudos incluídos nesta revisão foi, em geral, considerada boa, com os estudos tendo sido classificados como possuindo baixo risco de viés ou baixa preocupação relacionada à aplicabilidade à pergunta de revisão em 59%, em média, dos itens avaliados a partir do instrumento QUADAS-2. O pior desempenho foi observado na dimensão “teste-índice”, com 26% dos estudos sendo avaliados como possuindo alto risco de viés, enquanto o melhor desempenho foi observado na dimensão “seleção de pacientes”, onde 59% dos estudos foram avaliados como possuindo baixo risco de viés.

Estudos que avaliaram a PET-TC, que usualmente correspondiam a publicações mais recentes, foram, em geral, avaliados como de melhor qualidade metodológica, em relação aos estudos que utilizaram a PET simples. Estudos que utilizaram a tecnologia híbrida mais recente foram, percentualmente, mais classificados como possuindo “baixo risco” e em menor proporção de estudos com “alto risco” de risco de viés. O mesmo se aplica em termos da aplicabilidade de cada dimensão à pergunta da revisão. Estes resultados sinalizam que os estudos mais novos parecem ter melhor qualidade na maneira em que relatam a execução dos procedimentos, apesar de ainda haver insuficiência de detalhes nos relatos dos autores relacionados à execução do procedimento PET.

Como observado, sistematicamente as estimativas apresentadas nos estudos que avaliam a tecnologia PET apresentam valores baixos para a sensibilidade, enquanto em termos de especificidade as estimativas mostram-se mais altas, frequentemente acima de 90%. Possíveis motivos para este baixo desempenho da tecnologia em termos de sensibilidade, sobretudo para a avaliação de doença regional, pode estar relacionada à maior dificuldade de distinção da doença linfonodal em cadeias próximas ao tumor primário, ou na região do mediastino. Além disso, em casos de metástases microscópicas em linfonodos pode não haver captação de FDG suficiente a ponto de ser capturada pelo equipamento (BRUZZI et al., 2007).

Do ponto de vista clínico, isso significa que, apesar de superior à tecnologia TC, a PET ainda deixará de detectar muitos pacientes com a doença, que apresentarão resultado negativo enquanto possuem doença linfonodal regional e/ou metastática à distância. Por outro lado, em caso de resultado positivo para um dos dois usos, pode-se assegurar com maior confiança que o paciente realmente possui a doença linfonodal ou metastática. Deste modo, espera-se ainda uma grande quantidade de falso-negativos, que provavelmente apenas serão descobertos no momento da cirurgia, e um número ainda elevado de eventos operatórios realizados desnecessariamente. Por outro lado, possivelmente o número de pacientes encaminhados a tratamento não cirúrgico sem fins curativos ou de caráter paliativo que poderiam se beneficiar de tratamento cirúrgico exclusivo será pequeno.

Os resultados da metanálise indicam que o exame de imagem PET é uma ferramenta diagnóstica bastante acurada, com área sob a curva ROC acima de 80% para o estadiamento regional e acima de 90% para o estadiamento de metástases à distância, independente do tipo de tecnologia utilizado. Para o estadiamento ganglionar a acurácia foi estimada em 82% (78%–85%) tanto para os estudos que empregaram apenas PET-TC quanto para os que avaliaram a tecnologia independentemente do tipo de equipamento, e em 81% (77%–84%) para os estudos com PET simples. As estimativas obtidas são superiores às obtidas por Shi e colaboradores (2013), de 75% (71%–79%) para a unidade de análise paciente.

Já para a unidade de análise metástase, o desempenho da tecnologia PET-TC mostrou-se sensivelmente melhor em relação à unidade paciente na avaliação de linfonodos regionais, com sensibilidade de 64% (IC 95% 50%–76%), especificidade de 97% (93%–99%) e acurácia de 91% (89%–94%). Os resultados são semelhantes aos obtidos por Shi e colaboradores (2013), de 62% (40%–79%) de sensibilidade, especificidade de 96% (93%–98%) e acurácia de 95% (92%–96%). Apesar das diferenças nos resultados para as unidades de análise paciente e metástase, há de se considerar que a unidade de análise mais importante do ponto de vista clínico seria a paciente, já que esta é a que define as estratégias de manuseio terapêuticas a serem realizadas.

Análises de subgrupo por tipo histológico foram realizadas. Para pacientes com carcinomas de células escamosas, que são o foco do estudo de custo-efetividade também realizado como parte desta tese, a sensibilidade sumária nos estudos com uso da PET-TC, unidade de análise paciente e avaliação de doença

locoregional foi de 47%, com especificidade de 87% e acurácia de 76%; para unidade de análise lesão, a sensibilidade foi de 59%, especificidade de 96% e acurácia de 89%. As estimativas das medidas sumárias para este grupo histológico mostraram-se inferiores às das análises para todos os pacientes, com exceção da sensibilidade para unidade de análise paciente. Comparando com os resultados da metanálise empreendida por Jiang e colaboradores (2018), que avaliou apenas pacientes com este tipo histológico, o resultado foi aparentemente pior para a unidade de análise paciente, com valores mais baixos para sensibilidade (47% x 65%) e acurácia (76% x 80%), porém mais alto para especificidade (87% x 81%). Para unidade de análise lesão, as estimativas obtidas foram muito semelhantes, com 66% de sensibilidade, 96% de especificidade e 92% de acurácia.

Ao examinar os estudos incluídos em cada uma das análises, verificou-se que a maioria dos estudos utilizados em nossa revisão foi incluída por Jiang e colaboradores (2018). Para a unidade de análise paciente, apenas um dos oito estudos na metanálise desse autor não foi incluído na aqui desenvolvida, enquanto cinco estudos aqui presentes não entraram na seleção do autor (SHIMIZU et al., 2009; NAKAJO et al., 2011; YAMADA et al., 2014; LEE et al., 2014; GOENSE et al., 2017). Para a unidade de análise lesão, um dos estudos incluídos pelo autor foi incluído na revisão aqui empreendida em versão mais recente (SOHDA et al., 2014). Dos outros quatro estudos incluídos pelo autor, um deles não traz informação do tipo histológico de seus pacientes (WANG et al., 2016), enquanto o estudo de Okada e colaboradores (2009) possuía um paciente com adenocarcinoma e, assim, não foi incluído na análise de pacientes com células escamosas.

Análises de subgrupos são reconhecidos como trazendo limitações, na medida em que frequentemente trazem número menor de estudos, e desta forma, estando sujeitos à maior heterogeneidade (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015). O pequeno número de trabalhos impediu a realização de algumas metanálises, sobretudo, mas não restrito aos estudos com pacientes com adenocarcinoma. Análises com foco no estadiamento de metástases à distância por tipo histológico ou para unidade de análise lesão também não foram possíveis de serem realizadas.

Enquanto sensibilidade e especificidade são usualmente as principais medidas apresentadas em uma metanálise, por medirem a acurácia do teste diagnóstico, elas são restritas na medida em que eles não provêm a probabilidade do valor diagnóstico do resultado do teste. VPP e VPN, razão de chances

diagnóstica (DOR), razões de verossimilhança positiva e negativa e curvas SROC podem ser utilizados. Os dois primeiros provêm a proporção de indivíduos com teste positivo ou negativo, respectivamente, que foram corretamente diagnosticados, sendo medidas influenciadas pela prevalência de doença na população. Neste trabalho, todas as análises abarcaram a apresentação destes resultados, e constatou-se que, como esperado, quanto maior o valor da probabilidade pré-teste de doença, utilizado como *proxy* para a prevalência, maior o valor de VPP obtido. As razões de verossimilhança positiva (negativa), que expressam quantas vezes é mais provável um doente receber teste positivo (negativo) comparado com uma pessoa sem a doença receber teste positivo (negativo) (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015), também foram relatados em todas as análises. Os resultados para estas medidas neste estudo, em geral, apontaram para um baixo valor informacional e poder discriminatório do teste. A comparabilidade com os achados de outras revisões é, entretanto, bastante restrita, na medida em que são de interpretação mais complexa e não aparecem frequentemente nos relatos dos autores.

A detecção da presença de heterogeneidade entre os estudos é preocupação constante quando da realização das análises, sendo recomendado que esta seja cuidadosamente investigada, mesmo que subjetivamente, através da avaliação visual de cada um dos gráficos de Forest em separado e da curva SROC. Apesar de amplamente utilizados, inclusive por serem avaliações mais objetivas, a análise dos resultados das estatísticas do teste de chi-quadrado ou de Fisher e sua interpretação devem levar em consideração o baixo poder destes testes. A estatística de teste I^2 , por não levar em consideração o uso de diferentes limiares de positividade para o teste que se está avaliando, não seria rotineiramente utilizado em revisões de acurácia diagnóstica (DEVILLÉ et al., 2002; JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015).

Apesar do uso de ambas as estatísticas, as avaliações de heterogeneidade não foram restritas nesta revisão a estas. Além da avaliação visual dos gráficos de Forest, análise por metaregressão foi empreendida, utilizando como co-variáveis aquelas variáveis suspeitas de exercerem maior influência sobre a variação nos resultados dos estudos. Além disso, quando da detecção de possíveis *outliers*, foram realizadas análises de sensibilidade com a geração de novas estatísticas sumárias para o grupo de estudos sem a presença daqueles. Em alguns casos, esta decisão trouxe em si seus próprios desafios, na medida em que a redução do

número de estudos aumentava o risco de existência de heterogeneidade (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015). Ainda assim, se mostra importante uma avaliação mais aprofundada das possíveis razões para a heterogeneidade apresentada em diversas das análises empreendidas. Possíveis hipóteses, ainda que superficiais e insuficientes, passariam pelas populações dos estudos, que englobaram não apenas pacientes com tipos histológicos diversos e onde muitas vezes não foi possível obter resultados discriminados para cada grupo, ou em termos de distribuição dos pacientes avaliados dentre os estádios de doença.

Além disso, o pacote MIDAS utiliza modelo que leva em consideração a presença de variância nos resultados dos estudos, não assumindo um modelo de efeitos fixos. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão não definiram *a priori* um limiar de SUV como delimitante de critério de positividade; alguns deles, inclusive, buscavam explorar qual o valor maximizaria a acurácia da tecnologia naquele *setting*. Sabidamente, a escolha de um limiar de decisão para classificação de pacientes como positivos ou não para a condição impactará na sensibilidade e especificidade do teste. Enquanto limiares baixos aumentam a proporção de verdadeiros positivos sendo classificados corretamente como doentes, a proporção de verdadeiros negativos, ou seja, a definição de limiares mais baixos melhora a sensibilidade do teste, porém piora a especificidade, e o mesmo é válido para o inverso (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2015).

O padrão-ouro é o teste de referência em relação ao qual serão comparados os resultados da tecnologia diagnóstica sob avaliação. Torna-se importante, deste modo, a utilização do melhor teste disponível para o diagnóstico da doença em questão (CAMPBELL et al., 2015). Nesta revisão, os estudos incluídos relataram prioritariamente a utilização, como teste de referência, de cirurgia com histopatologia ou cirurgia com biópsia e seguimento (clínico e/ou radiológico), com um pequeno grupo de estudos utilizando, alternativamente, exame de imagem com biópsia e/ou cirurgia e histopatologia. Estas modalidades de teste são consideradas capazes de classificarem corretamente os pacientes com câncer de esôfago, sobretudo se a avaliação é realizada de forma suficientemente extensa e independente dos resultados do teste índice. Esta condição, no entanto, é mais dificultada no caso da avaliação de metástases à distância, onde muitos autores se basearam nos resultados da PET e de outros testes de imagem utilizados no estadiamento convencional.

Viés de publicação é um ponto importante de avaliação, dado que estudos de acurácia são frequentemente baseados em dados coletados rotineiramente, ao invés dos ambientes melhores controlados dos estudos clínicos randomizados. Possivelmente, pode haver menos publicações de estudos que apresentaram resultados desfavoráveis em termos de desempenho da tecnologia. Desta forma, viés de publicação pode ter efeito aumentado sobre a pesquisa diagnóstica, o que tornaria ainda mais importante a busca por estudos em fontes alternativas, como literatura cinzenta ou não publicada e em outras línguas além do inglês (CAMPBELL et al., 2015). Nesta revisão, as buscas dessas fontes alternativas foram restritas a duas fontes de literatura cinzenta, que não foram capazes de agregar estudos adicionais, e na busca cruzada por referências nas listas de estudos prévios de revisão. Não houve restrição quanto à língua nas chaves de busca, limitando-se a aplicar critérios de elegibilidade no processo de revisão que refletisse a capacidade de leitura e compreensão das revisoras, restringindo os artigos de texto completo publicados em inglês, português ou espanhol. Esta preocupação foi de menor grau, na medida em que apenas cinco estudos foram excluídos durante a fase de seleção por possuírem texto completo em outro idioma.

Em todas as revisões sistemáticas, os revisores têm de tomar muitas decisões subjetivas quanto à inclusão de estudos, à avaliação de sua qualidade metodológica, à interpretação dos dados apresentados pelos autores, além de outras decisões relacionadas às análises estatísticas em si. Por isso, é recomendada a utilização de dois revisores em todas as etapas exceto a busca, com registro das discordâncias e sua resolução através de consenso ou do uso de um terceiro revisor (DEVILLÉ et al., 2002). Este trabalho seguiu tal recomendação à risca, ciente de todos os desafios em relação à tomar decisões em conjunto, sobretudo em um contexto de grande número de referências a serem avaliadas. Buscou-se, através do trabalho independente dos revisores, minimizar a ocorrência de erros no preenchimento e processamento dos dados relacionados à revisão nas duas etapas e à extração dos dados.

A revisão sistemática possui outras limitações. A busca foi realizada nas bases MEDLINE, EMBASE, Lilacs, The Cochrane Library, e ClinicalTrials, por serem consideradas as mais representativas para publicações de estudos clínicos. Dois estudos não puderam ser avaliados por ausência ou indisponibilidade do texto completo. Algumas análises, como a avaliação de metástases à distância com

unidade de análise lesão ou algumas análises de subgrupo por tipo histológico não puderam ser realizadas devido ao pequeno número de estudos presentes nestes subgrupos. Uma das análises de subgrupo por tipo histológico não pôde ser realizada pelo conteúdo dos dados de um dos estudos, gerando instabilidade no modelo e o prevenindo de completar a metanálise.

Outra limitação deste trabalho está relacionada à incapacidade de qualquer estudo de revisão sistemática que avalie a acurácia de testes diagnósticos ser capaz de avaliar o impacto do melhor ou pior desempenho diagnóstico das tecnologias sobre os desfechos em saúde dos pacientes. A evidência disponível atualmente sugere que, apesar da boa acurácia da tecnologia, a ^{18}F -FDG PET-TC possui, em geral, baixa sensibilidade e especificidade de moderada a alta na avaliação de linfonodos regionais na unidade de análise paciente para a indicação avaliada. Seu desempenho mostrou-se melhor na avaliação de metástases à distância, porém a ainda baixa capacidade de detecção dos pacientes com doença metastática tenderia a gerar número ainda alto de pacientes com resultados falso-negativos, que poderão ser encaminhados a tratamento cirúrgico com finalidade curativa sem possibilidade efetiva de se beneficiar dele. Por outro lado, a alta especificidade da tecnologia, sobretudo na detecção de metástases à distância, tenderia a minimizar o número de pacientes com resultado falso-positivos que seriam encaminhados a tratamento paliativo enquanto poderiam estar se beneficiando de terapias com finalidade curativa.

Além da revisão e metanálise anteriormente descrita, esta tese buscou, a partir da análise de custo-efetividade do PET *scan* no estadiamento inicial do câncer, baseado em um modelo de decisão analítica, estimar os possíveis impactos da adição de uma tecnologia mais acurada de maneira adicional ou substitutiva ao manejo diagnóstico convencional na sobrevida destes pacientes. Os resultados desta avaliação são apresentados no capítulo a seguir.

7 CUSTO-EFETIVIDADE DO PET SCAN PARA O ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE ESÔFAGO

7.1 Resultados para o caso base

O estadiamento do câncer de esôfago, considerando uma coorte hipotética de 10.000 pacientes, produziria 23.735,94 anos de vida com a estratégia de estadiamento baseada no manejo atual disponível no SUS, centrado no uso da TC. Ambas as estratégias que consideraram a introdução da PET-TC ao arsenal diagnóstico utilizado para esta indicação resultariam em aumento na efetividade, como pode ser observado na Tabela 56. Estadiamento baseado na estratégia que oferta PET-TC apenas para pacientes com resultado negativo para metástases à distância pela TC (estratégia 2) resultaria em 23.746,53 anos de vida, enquanto a estratégia de oferta da tecnologia PET-TC para todos os pacientes (estratégia 3) geraria 23.743,49 anos de vida.

Em relação aos custos totais de cada estratégia, a estratégia de manejo atual seria a menos custosa, incorrendo em R\$ 237.382.157,21 (não descontados e valores em R\$ de 2019), que, descontados, corresponderiam a R\$ 233.575.514,29. Já a estratégia de oferta a todos os pacientes seria a mais custosa das três estratégias, gerando um custo total de R\$ 250.405.088,67 (sem desconto), ou R\$ 247.043.486,39 (com desconto). A estratégia 2, por outro lado, apresentaria custos intermediários entre as demais estratégias, com custos totais de R\$ 248.629.412,09 (sem desconto), equivalentes a R\$ 247.043.486,39, quando descontados.

As diferenças entre as estratégias foram bastante pequenas, tanto em termos de efetividade quanto nos custos relacionados. O aumento no número de anos de vida experimentados na estratégia mais efetiva (estratégia 2) em relação ao caso base representou um incremento de apenas 0,045%, enquanto o acréscimo nos anos de vida com a estratégia 3 foi de apenas 0,032%. Ampliar a oferta da tecnologia PET-TC para todos os pacientes levaria à redução nos anos de vida em 0,0128% em relação à estratégia de oferta limitada ao grupo de pacientes sem evidências de metástases à TC. Uma hipótese para este resultado reside na baixa sensibilidade da tecnologia PET-TC, estimada em 72% para a avaliação de

metástases à distância. Ainda que seja uma sensibilidade mais alta que a da TC (de 52%), a tecnologia ainda gera número considerável de pacientes falso-negativos. Este número seria reduzido em maior proporção quando a tecnologia é realizada em conjunto com a TC, em sequência, para aqueles pacientes que em princípio tiveram resultado negativo ao primeiro exame. Desta forma, ao combinar a sensibilidade das duas tecnologias utilizadas em sequência, as chances de um paciente com a doença metastática à distância ter um dos dois exames com resultado positivo, seria maior do que caso utilizada apenas uma delas.

Já em relação aos custos das estratégias avaliadas, a estratégia que propõe a adição da PET-TC apenas para pacientes com resultados negativos à TC geraria um aumento de apenas 5,0% em termos de custos em relação à estratégia atualmente adotada pelo sistema de saúde, baseada em TC, porque número menor de pacientes seria submetido ao teste de imagem nuclear, de custo mais elevado. Já a adição da PET-TC para todos os pacientes produziria aumento de 5,77% nos custos totais relacionados ao manejo diagnóstico e terapêutico da neoplasia. Tais comparações foram feitas tomando por base os valores com aplicação do desconto e considerando o impacto dos tratamentos utilizados no primeiro ano de acompanhamento, mas também do monitoramento e a possibilidade de recorrência ou morte até o quinto ano após o início do manejo. Elas mostram que a introdução da tecnologia, independentemente da forma em que seria realizada, não produziria impacto significativamente maior frente aos gastos já realizados para o tratamento da neoplasia. Ainda assim, as diferenças seriam da ordem de milhões de reais, mais especificamente R\$ 11,7 milhões no caso da estratégia 2 e R\$ 13,5 milhões no caso da estratégia 3 (ambos avaliados em termos de custos descontados).

A partir da análise incremental das três estratégias, percebe-se que a estratégia 3, de oferta do PET-TC para todos os pacientes, é dominada em relação à estratégia 2 (oferta restrita aos pacientes com resultado para TC negativo), já que a estratégia 3 apresenta maiores custos totais e, ao mesmo tempo, menor efetividade em termos de número de anos de vida gerados. Deste modo, a estratégia 3 foi excluída da comparação. A estratégia 2, em relação à estratégia baseada em TC, proporciona 10,6 anos de vida incrementais, a um custo adicional de R\$ 11.689.055,95, já aplicado o desconto, o que resulta em RCEI de R\$ 1.103.952,69 por ano de vida adicional (Tabelas 56 e 57).

Tabela 56 – Efetividade (anos de vida), custos totais e incrementais e razão de custo-efetividade (valores em R\$ 2019, não descontados) das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas no estudo de custo-efetividade, caso base, coorte hipotética de 10.000 pacientes

Estratégias	Anos de vida	Custos (R\$)	Anos de vida incrementais	Custos incrementais (R\$)	RCEI (R\$/ ano de vida adicional)
Todas as estratégias					
Estratégia Convencional - TC	23.735,94	237.382.157,21	-	-	-
Estratégia 3 - PET-TC para todos	23.743,49	250.405.088,67	7,55	13.022.931,46	Dominada
Estratégia 2 - PET-TC para TC -	23.746,53	248.629.412,09	3,04	-1.775.676,58	Dominante em relação à estratégia 3
Apenas estratégias não dominadas					
Estratégia Convencional - TC	23.735,94	237.382.157,21	-	-	-
Estratégia 2 - PET-TC para TC -	23.746,53	248.629.412,09	10,6	11.247.254,88	1.062.227,55

Legenda: TC- — Resultado negativo para TC na avaliação de metástases à distância; RCEI — razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: A autora, 2019.

Tabela 57 – Efetividade (anos de vida), custos totais e incrementais e razão de custo-efetividade (valores em R\$ 2019, com aplicação de 5% de desconto) das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas no estudo de custo-efetividade, caso base, coorte hipotética de 10.000 pacientes

Estratégias	Anos de vida	Custos (R\$)	Anos de vida incrementais	Custos incrementais (R\$)	RCEI (R\$/ ano de vida adicional)
Todas as estratégias					
Estratégia Convencional - TC	23.735,94	233.575.514,29	-	-	-
Estratégia 3 - PET-TC para todos	23.743,49	247.043.486,39	7,55	13.467.972,09	Dominada
Estratégia 2 - PET-TC para TC -	23.746,53	245.264.570,24	3,04	-1.778.916,14	Dominante em relação à estratégia 3
Apenas estratégias não dominadas					
Estratégia Convencional - TC	23.735,94	233.575.514,29	-	-	-
Estratégia 2 - PET-TC para TC -	23.746,53	245.264.570,24	10,6	11.689.055,95	1.103.952,69

Legenda: TC- — Resultado negativo para TC na avaliação de metástases à distância; RCEI — relação de custo-efetividade incremental.

Fonte:

A

autora,

2019.

O número de procedimentos utilizados em cada estratégia no primeiro ano do manejo diagnóstico e terapêutico encontra-se disposto na Tabela 58. Todos os pacientes que não morreram de outras causas foram submetidos aos demais exames e procedimentos iniciais relacionados ao estadiamento (consulta médica, exame de sangue), enquanto 1,2% dos pacientes morreram por outras causas, independente da estratégia avaliada. Todos os pacientes vivos nas estratégias 1 e 2 foram também submetidos à TC.

Tabela 58 – Número de procedimentos realizados no 1º ano do modelo em cada uma das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas no estudo de custo-efetividade, caso base, coorte hipotética de 10.000 pacientes

Estratégia	Outros exames e proc. estad.	TC	PET-TC	USE	Biópsia	Cirurgia (isolada)	QT-RT pós-cirur.	QT-RT neoad.	Cirurgia (pós QT-RT neoadj.)	QT-RT definitiva	Trat. paliativo	Monit. pós-trat não paliativo - 1o ano	Acomp. pós-trat. paliativo - 1o ano	Morte pós-cirurgia isolada	Morte pós-cirurgia + QT-RT neoadj.	Morte outras causas
Est 1 - TC	9.879	9.879	-	8.754	1.823	364	65	7.323	1.889	1.067	7.487	2.220	7.487	20	152	121
Est 2 - PET-TC p/ TC -	9.879	9.879	8.056	8.007	2.924	382	68	6.626	1.710	999	7.653	2.067	7.653	21	138	121
Est 3 - PET-TC p/ todos	9.879	-	9.879	8.327	1.949	357	63	6.941	1.791	1.028	7.595	2.120	7.595	20	144	121

Legenda: Acomp — acompanhamento; cirur — cirurgia; Estad — estadiamento; ICER — relação de custo-efetividade incremental; Monit — monitoramento; neoadj — neoadjuvante; PET-TC — tomografia de emissão de pósitrons conjugada à tomografia computadorizada; proc. — procedimento; QT-RT — quimiorradioterapia associadas; TC — tomografia computadorizada; TC - — Resultado negativo para TC na avaliação de metástases à distância; Trat. — Tratamento; USE — ultrassonografia endoscópica.

Fonte: A autora, 2019.

O uso da ultrassonografia endoscópica foi maior na estratégia de uso corrente do sistema de saúde: 87,5% *versus* 80,1% na estratégia 2 e 83,3% na estratégia 3, que correspondem a uma redução de, respectivamente, 8,5% e 4,9% na utilização desta tecnologia, decorrente da maior sensibilidade da tecnologia PET e de redução no número de pacientes falso negativos para metástases à distância encaminhados à avaliação locoregional. Esta informação é corroborada pelo aumento no número de pacientes que teriam sido avaliados pela biópsia, realizada com objetivo de confirmação de suspeitas de metástases à distância levantada pelos exames de imagem. Na estratégia em que ambas tecnologias TC e PET-TC são utilizadas, houve um aumento de 60,4% no uso da biópsia, enquanto a mera substituição da TC pela PET, com maior sensibilidade para a detecção de metástases à distância, o aumento foi de apenas 6,9%.

Em relação às terapias cirúrgicas, cirurgia isolada (sem uso de quimiorradioterapia neoadjuvante, reservada aos pacientes classificados como T1N0M0) foi utilizada por cerca de 3,6% dos pacientes, independente da estratégia examinada. Apesar do uso bastante restrito, aumento de 5,2% em seu uso foi observado na estratégia PET-TC para TC negativa, enquanto na estratégia PET-TC para todos experimentou uma redução de 1,7%, ambos em relação à estratégia de manuseio convencional. Mesmos percentuais de alteração foram observados em relação ao uso da terapia quimiorradioterápica pós-cirúrgica, ofertada no modelo apenas após esta modalidade cirúrgica, e no número de mortes após a cirurgia isolada. Por outro lado, esofagectomia associada à terapia neoadjuvante com quimio e radioterapias, experimentou redução de 9,5% na estratégia 2 e de 5,2% na estratégia 3, em relação à estratégia de manejo convencional, baseada em TC. Estas reduções percentuais foram experimentadas igualmente no número de cirurgias, número de terapias neoadjuvantes utilizadas e no número de mortes pós-cirúrgicas, apesar do número absoluto de cada procedimento diferirem entre si. Enquanto 73,2% dos pacientes receberam quimiorradioterapia neoadjuvante na estratégia 1, apenas 18,9% foram submetidos à cirurgia e 1,5% do total de pacientes morreram em decorrência desta modalidade cirúrgica na estratégia 1. Enquanto isso, na estratégia 2, que resultou na maior redução percentual nestes procedimentos, 66,3% dos pacientes receberiam terapia neoadjuvante, 17,1% seriam operados na sequência, e 1,4% morreriam em consequência da cirurgia.

Na estratégia de manejo convencional, 10,7% do total de pacientes seriam direcionados para tratamento quimioradioterápico definitivo, enquanto esta proporção corresponderia a 10,3% e 10,0% nas estratégias de adição da PET-TC a todos os pacientes e na de oferta mais restrita, respectivamente, que corresponderiam a reduções percentuais em seu uso de 3,6% e 6,4%. Por outro lado, o número de tratamentos paliativos realizados no primeiro ano do modelo experimentou aumentos de 2,2% e 1,4% para as estratégias 2 e 3 em relação à estratégia 1, com uso entre 74,9% e 76,5% dos pacientes. Estes percentuais mostram-se elevados em decorrência dos pacientes poderem ser encaminhados ao tratamento paliativo em uma série de situações: terem margem de ressecção R1 ou R2 após tratamento neoadjuvante seguido de cirurgia, ser classificado como com doença irresssecável ou metastática em reavaliação após terapia neoadjuvante, ser classificado como doença persistente ou metastática em reavaliação após quimioradioterapia definitiva ou ser identificado como portador de doença metastática à distância (M1) por exame de imagem e confirmado pela biópsia.

Os mesmos percentuais de pacientes tratados paliativamente iniciaram acompanhamento da doença após o término do tratamento. Em relação ao monitoramento, realizado após o término dos demais tratamentos que não culminaram em tratamento paliativo, este foi iniciado por 22,2% dos pacientes na estratégia 1 (TC), enquanto apenas 20,7% dos pacientes na estratégia 2 (PET-TC para TC-) e 21,2% dos pacientes na estratégia 3 (PET-TC para todos) foram encaminhados para monitoramento, representando uma redução de, respectivamente, 6,9% e 4,5%. Os aumentos, ainda que discretos, no número de pacientes acompanhados após o tratamento paliativo, e conseqüentemente, a redução do número de pacientes submetidos a estratégias terapêuticas com objetivo curativo e do subsequente monitoramento, refletem o maior número de pacientes classificados como possuindo doença metastática à distância, seja pela combinação de tecnologias TC e PET-TC ou pelo uso da PET-TC, aumentando a sensibilidade para este uso.

Ao final do primeiro ano, após a contabilização das mortes decorrentes da doença, cujas probabilidades foram estimadas a partir das estimativas de sobrevida para cada estadio e tratamento realizado, 5.876 pacientes encontrariam-se vivos na estratégia de manejo convencional, 5.882 na estratégia 2, de uso restrito da PET-TC, e 5.879 na estratégia 3, de uso para todos os pacientes.

A evolução no número de pacientes vivos por ano no modelo encontra-se disposta na Tabela 59. As diferenças entre o número de pacientes que se encontram vivos são apenas marginais. Ao final do 5º ano, apenas 1.743 pacientes estariam vivos nas estratégias 1 e 3, enquanto na estratégia 2 1.744 pacientes ainda sobreviveriam.

Tabela 59 – Número de pacientes vivos estimados ao fim de cada ano do modelo de custo-efetividade, em cada uma das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas, caso base, coorte hipotética inicial com 10.000 pacientes

Estratégias	Pacientes vivos				
	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Est 1 - TC	5.876	3.942	2.873	2.203	1.743
Est 2 - PET-TC p/ TC -	5.882	3.945	2.875	2.204	1.744
Est 3 - PET-TC p/ todos	5.879	3.943	2.874	2.204	1.743

Fonte: A autora, 2019.

O número de pacientes estimados pelo modelo que teriam sido monitorados ou acompanhados a cada ano encontra-se disposto na tabela 60. Nela, encontra-se refletido, no caso do acompanhamento de pacientes tratados inicialmente com terapia paliativa e controle de sintomas, a alta mortalidade atribuída aos grupos de pacientes cujo tratamento não teve caráter curativo. Estes pacientes não teriam a possibilidade de experimentar recorrência do tumor, de modo que seriam apenas acompanhados e sujeitos ao controle de sintomas. Desta forma, apenas 15,8% dos pacientes que foram inicialmente acompanhados o permaneciam sendo no 5º ano do modelo na estratégia 1, com proporções semelhantes observadas nas estratégias 2 (15,5%) e 3 (15,6%).

Tabela 60 – Número de pacientes acompanhados ou monitorados por ano do modelo de custo-efetividade, em cada uma das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas no estudo, caso base, coorte hipotética de 10.000 pacientes

Estratégias	Acompanhamento					Monitoramento				
	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Est 1 - TC	7.487	4.151	2.534	1.686	1.186	2.220	1.725	629	339	187
Est 2 - PET-TC p/ TC -	7.653	4.198	2.546	1.689	1.186	2.067	1.684	623	252	107
Est 3 - PET-TC p/ todos	7.595	4.183	2.543	1.689	1.186	2.120	1.696	217	110	63

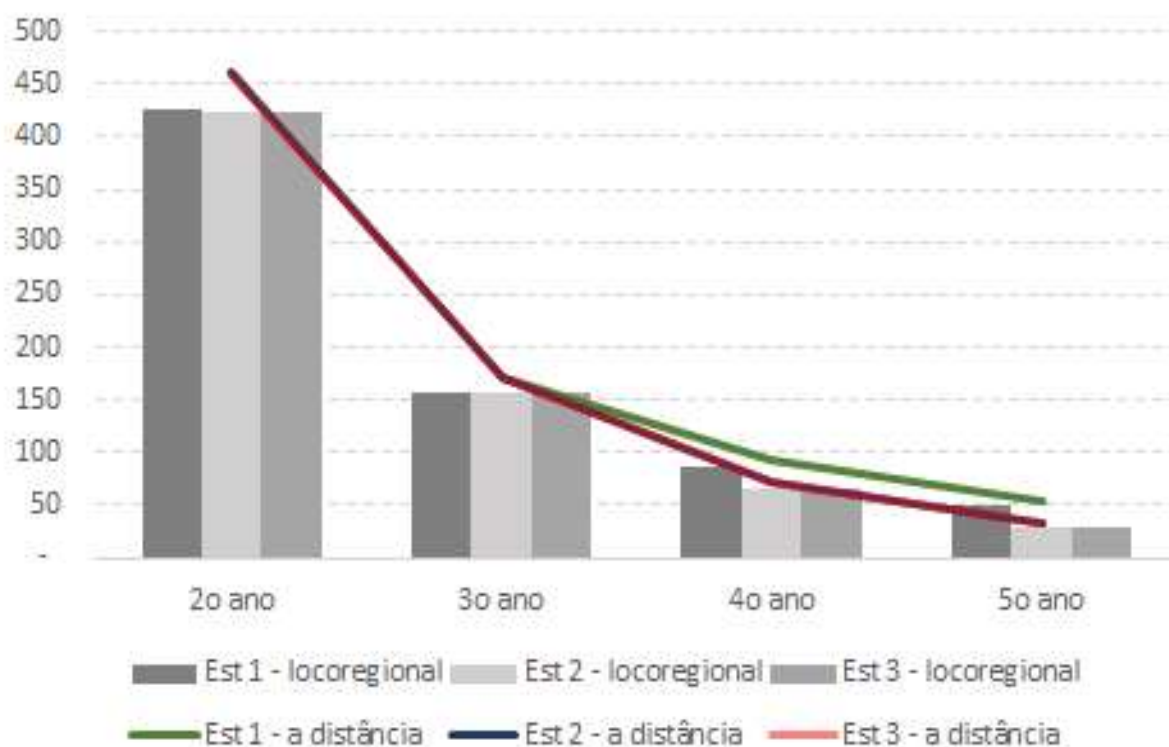
Fonte: A autora, 2019.

Entretanto, redução ainda maior no número de pacientes sendo monitorados anualmente pelo modelo foi observada. Devido a elevada taxa de mortalidade e como se assumiu que, após a ocorrência de recorrência do tumor, os pacientes não seriam mais monitorados, inclusive pela grande maioria deles serem tratados com tratamento paliativo e controle de sintomas, apenas 8,4% dos pacientes inicialmente monitorados encontravam-se ainda sob monitoramento e livres de progressão ao 5º ano do modelo (de 2.220 para 187 pacientes). Este percentual é ainda menor na estratégia 2, cujos 2.067 pacientes iniciais se reduzem para 107 (5,2% do inicial), e na estratégia 3, cujos 2.120 pacientes inicialmente monitorados tornam-se apenas 63 ao 5º ano (3,0% do inicial). Uma possibilidade para isto ocorrer já foi mencionada anteriormente, que seria o fato das estratégias que utilizam PET-TC estarem enviando maior proporção de pacientes para as terapias cirurgia isolada, cirurgia seguida de quimioradioterapia adjuvante ou quimioradioterapia definitiva, em relação ao número de pacientes submetidos à cirurgia em associação à quimioradioterapia neoadjuvante, que possui mediana de sobrevida mais alta, e, conseqüentemente, menor probabilidade de morte.

Por fim, o número de pacientes que recorreram a cada ano no modelo segundo cada estratégia é apresentado no Gráfico 5. O número de recorrências experimentado pelos pacientes decai significativamente a cada ano, independente se locoregional ou à distância, e de maneira bastante similar entre as estratégias. A queda ligeiramente mais acentuada no número de pacientes que recorrem no 4º e 5º

anos nas estratégias 2 e 3 parecem refletir a redução no número de pacientes sendo monitorados, por recorrência prévia ou morte pela doença ou outras causas.

Gráfico 5 – Número de pacientes estimados como tendo tido recorrência da doença em cada ano do modelo de custo-efetividade, por estratégia de estadiamento do câncer de esôfago avaliadas e tipo de recorrência, caso base, coorte hipotética de 10.000 pacientes



Fonte: A autora, 2019.

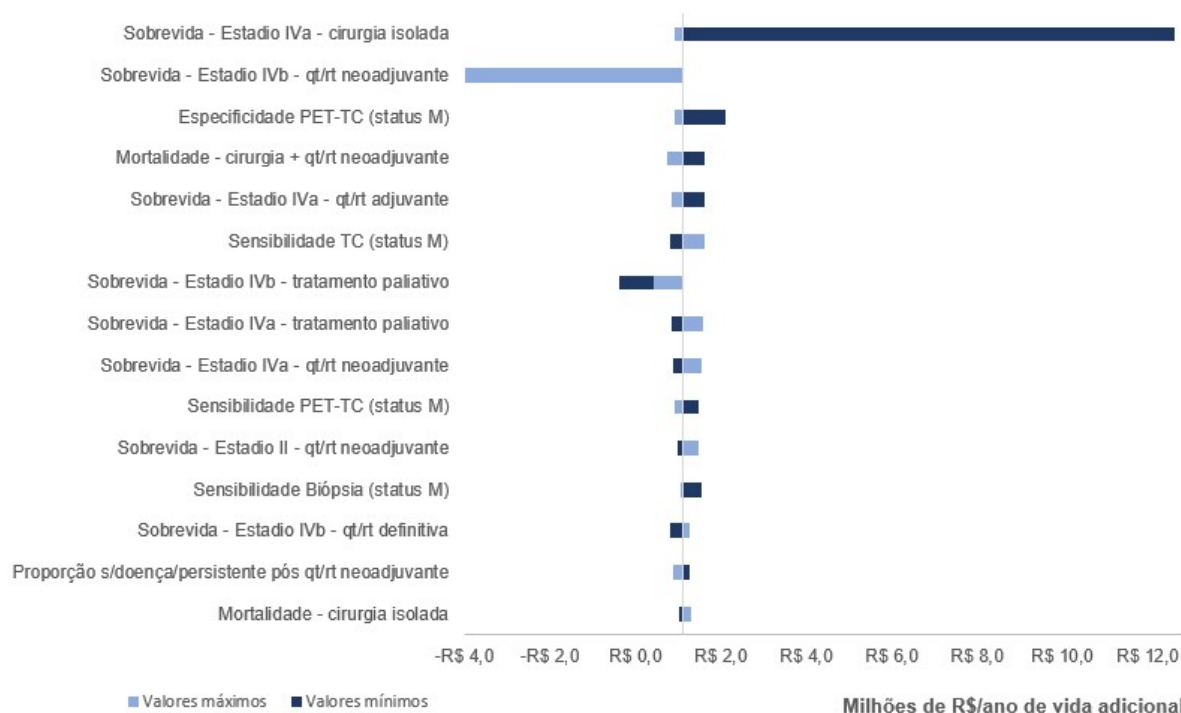
7.2 Resultados das análises de sensibilidade determinísticas

Na análise de sensibilidade determinística univariadas, avaliou-se o impacto de cada variável separadamente sobre as razões de custo-efetividade incremental (ICER) das duas estratégias de adição da PET-TC que estavam sendo comparadas em relação ao estadiamento convencional no modelo. Avaliou-se a variação de cada parâmetro individualmente sobre os resultados de cada estratégia de adição da PET-TC em relação à estratégia de estadiamento convencional (estratégia 1).

Em relação aos resultados para a estratégia de oferta mais restrita da tecnologia para os pacientes, as estimativas para a sobrevida utilizadas no modelo

tiveram impacto importante sobre os resultados. No caso da estimativa para o estadio IVb para os pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante associada à cirurgia ou o tratamento paliativo, a análise demonstra que a estratégia 2 pode tornar-se, inclusive, dominada em relação à estratégia de estadiamento convencional, gerando valores de ICER negativos. Já o uso dos valores mínimos da faixa de valores possíveis atribuídos aos parâmetros, a estimativa para a sobrevida de pacientes estadio IVa submetidos à cirurgia isolada poderia ocasionar valor para o ICER ultrapassando R\$ 12 milhões por ano adicional de vida. Os resultados da análise de sensibilidade empreendida para a estratégia 2 podem ser observados no Gráfico 6.

Gráfico 6 – Análise de sensibilidade determinística sobre a razão de custo-efetividade com o uso da estratégia 2 (PET-TC para TC-) no estadiamento do câncer de esôfago em relação à estratégia convencional (TC)



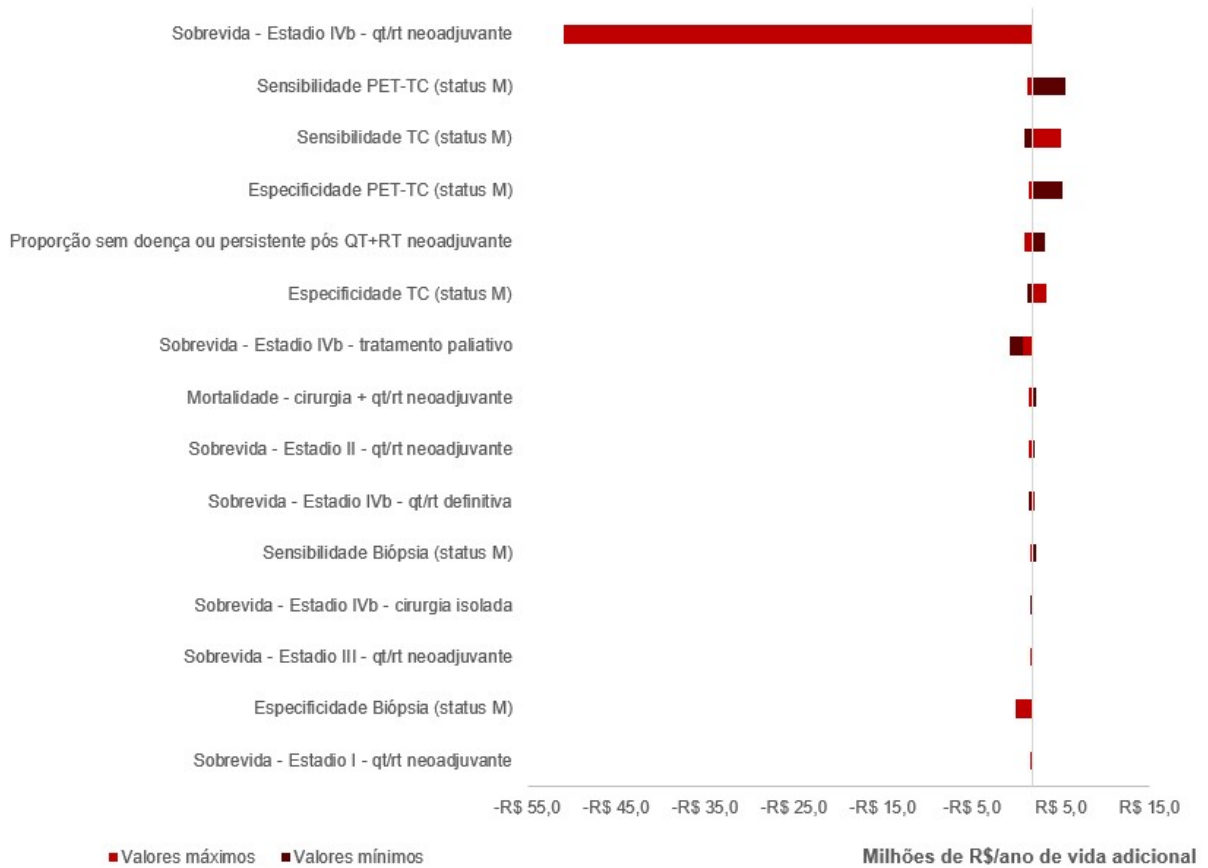
Fonte: A autora, 2019.

Variáveis que também impactaram os resultados em termos de razão de custo-efetividade foram as estimativas de sensibilidade das tecnologias utilizadas (PET-TC, TC, biópsia) e a especificidade da PET-TC. A proporção de pacientes classificados como sem vestígio de doença ou com doença persistente após terapia

adjuvante também parece afetar os resultados do modelo, assim como as taxas de mortalidade peri-operatórias.

Em relação à estratégia 3 (PET-TC para todos os pacientes), um parâmetro afetou enormemente os resultados, qual seja, a estimativa de sobrevida para o estadio IVb para os pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante associada à cirurgia (Gráfico 7). O uso dos valores máximos da faixa de valores neste caso tornou a estratégia 3 dominada em relação à estratégia de estadiamento convencional, com ICER negativo da ordem de R\$ 50 milhões. Os demais parâmetros influenciam em menor medida os resultados para esta estratégia, com ICER não ultrapassando a marca de R\$ 5,5 milhões. Entretanto, cabe aqui mencionar que as medidas de sensibilidade e especificidade das tecnologias PET-TC e TC, que tomam maior importância relativa em relação à estratégia 2, aparecendo como provocando maior variação do que as estimativas de sobrevida e taxas de mortalidade peri-operatórias.

Gráfico 7 – Análise de sensibilidade determinística sobre a razão de custo-efetividade com o uso da estratégia 3 (PET-TC para todos) no estadiamento do câncer de esôfago em relação à estratégia convencional (TC)



Fonte: A autora, 2019.

Pode-se observar que os parâmetros que exercem maior impacto sobre os resultados em termos de anos de vida salvos em cada estratégia residem nas estimativas para a sobrevida utilizadas no modelo, onde houve a necessidade de utilizar mais de uma fonte de dados. Algumas medidas de acurácia da tecnologia também se mostraram bastante importantes para os resultados do modelo, e maior investigação das fontes de incerteza proveniente das análises de sensibilidade probabilística podem trazer elementos adicionais a esta discussão.

7.3 Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas

Com vistas a examinar as incertezas relacionadas aos parâmetros do modelo e como estas influenciam os desfechos de interesse (custos, desfechos em saúde — neste caso, anos de vida — e ICER), foram realizadas análises de sensibilidade probabilísticas, a partir de 1.000 simulações utilizando as distribuições para os parâmetros como relatado na seção 5.2.12.2. A média dos resultados gerados em cada simulação para as três estratégias, em termos de custos e anos de vida, encontram-se dispostos na Tabela 61. Foram, então, calculados os anos de vida e custos incrementais de cada estratégia, onde se observou que a estratégia 3, de adição da PET-TC para todos os pacientes, mostrou-se dominada em relação à estratégia 2, por apresentar menor efetividade e maior custo. A razão de custo-efetividade da estratégia 2, de adição da PET-TC para pacientes com resultados de TC negativos em relação à estratégia de estadiamento convencional foi, então, calculada, demonstrando que a adição da tecnologia incorreria em R\$ 1.081.817,04 para cada ano de vida adicional gerado³⁰.

As análises de probabilidade probabilísticas foram executadas cinco vezes, para verificação da estabilidade dos resultados, e em todas os resultados foram semelhantes. Os resultados apresentados também mostraram-se condizentes com os resultados determinísticos apresentados na seção 7.1.

³⁰ As estimativas do ICER para as análises probabilísticas correspondem ao cálculo do ICER a partir da média dos resultados das 1.000 simulações para anos de vida e custos de cada estratégia, não correspondendo à média de cada ICER gerado em cada uma das simulações.

Tabela 61 – Efetividade (anos de vida), custos totais e incrementais e razão de custo-efetividade (valores em R\$ 2019, descontados) das diferentes estratégias de estadiamento do câncer de esôfago, análise probabilística (média de 1.000 simulações realizadas)

Estratégias	Anos de vida	Custos (R\$)	Anos de vida incrementais	Custos incrementais (R\$)	RCEI (R\$/ ano de vida adicional)
Todas as estratégias					
Estratégia Convencional - TC	23.770,09	234.765.081,68	-	-	-
Estratégia 2 - PET-TC para TC -	23.780,91	246.476.024,33	10,81	11.710.942,65	1.083.155,38
Estratégia 3 - PET-TC para todos	23.777,75	248.241.024,34	-3,16	1.765.000,01	Dominada

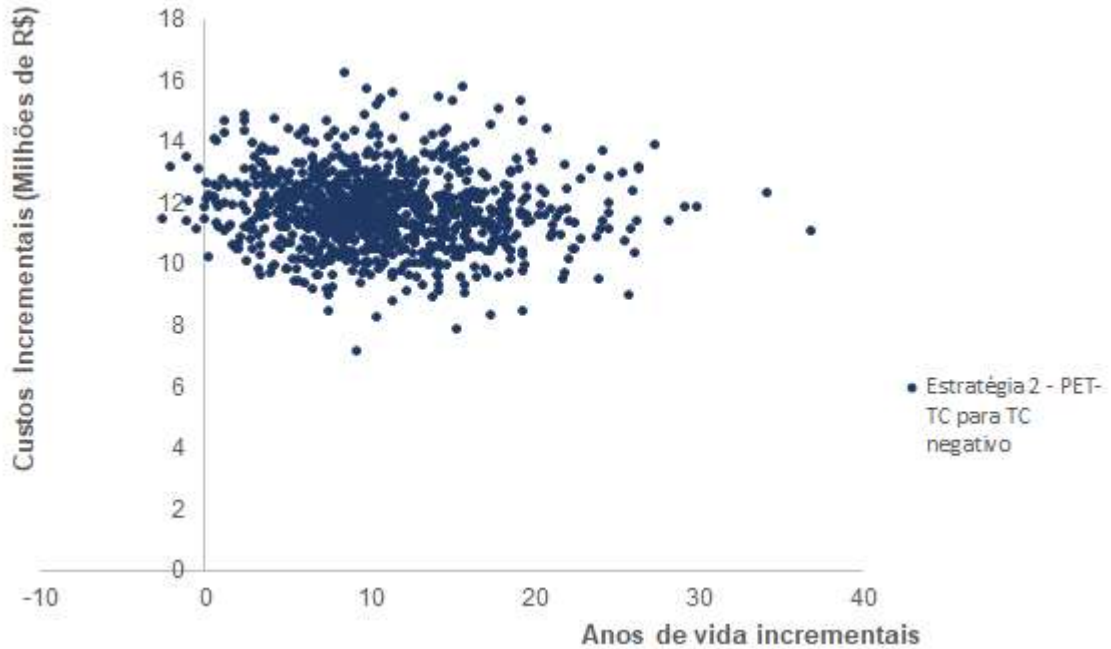
Legenda: TC- — Resultado negativo para TC na avaliação de metástases à distância; RCEI — razão de custo-efetividade incremental.
 Fonte: A autora, 2019.

Assim como nos resultados da análise determinística, os valores para o ICER da estratégia 2 em relação ao estadiamento convencional mostraram-se muito elevados. Para efeitos de avaliar a distribuição dos resultados das simulações realizadas, gráficos de dispersão foram construídos, que apresentam em forma de nuvem de pontos os anos de vida adicionais e custos adicionais em relação à estratégia convencional para cada simulação realizada (Gráficos 8 e 9), dispostos no plano de custo-efetividade. Esta representação gráfica visa facilitar a visualização da comparação entre as alternativas concorrentes (BRIGGS; SCULPHER; CLAXTON, 2006).

Em ambas as estratégias, apesar de a distribuição de pontos parecer concentrada, há alguns pontos extremos. Entretanto, em nenhuma delas se verifica a possibilidade de simulações que contemplem redução nos custos. Para a estratégia 2, a distribuição de pontos está primariamente localizada no quadrante de maior custo e maior efetividade, porém com alguns pontos localizados no quadrantes de menor efetividade e maior custo. Em todas as simulações, a estratégia gerou custos adicionais entre 8,0 a 16,3 milhões de reais. Os pontos no gráfico para esta estratégia parecem encontrar-se ligeiramente mais dispersos, em geral.

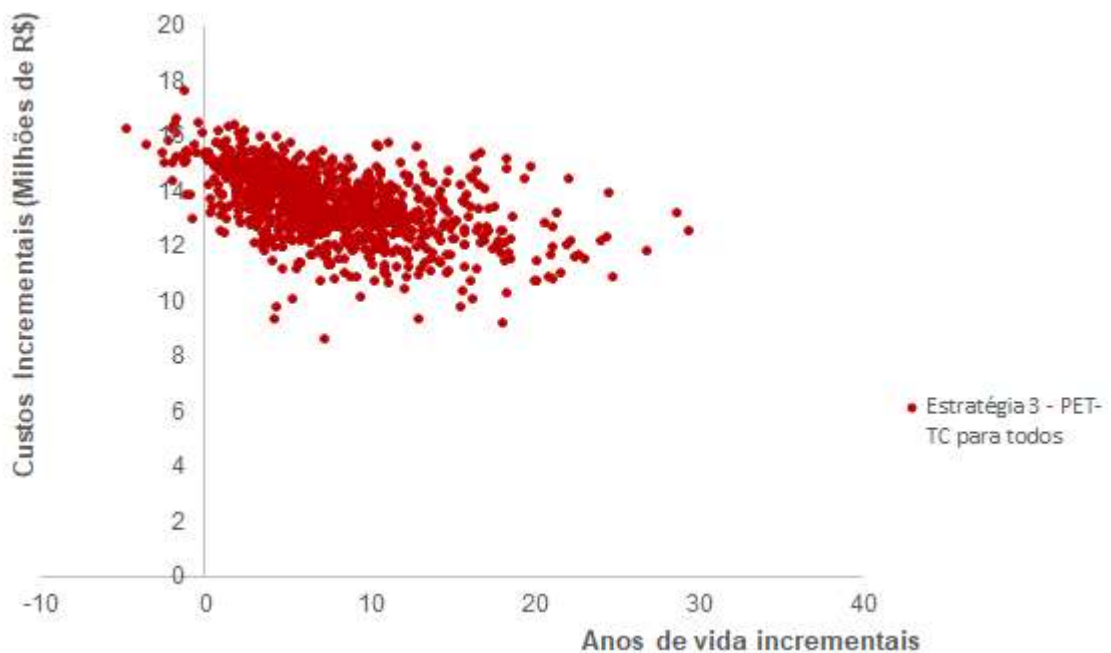
Para a estratégia 3, a distribuição de pontos também localizou-se principalmente no quadrante de maior custo e maior efetividade. Entretanto, a nuvem de pontos mostrou-se mais concentrada em níveis de menor efetividade (menos anos de vida adicionais). Também observou-se um maior número de pontos localizados no quadrantes de menor efetividade em relação à estratégia convencional (anos de vida adicionais negativos), enquanto ainda incorrendo em maiores custos. Em todas as simulações, esta estratégia gerou custos adicionais em relação à estratégia 1 de 9,3 a 17,4 milhões de reais. A nuvem de pontos do gráfico para esta estratégia parece possuir maior concentração da maioria dos pontos, entretanto com mais valores extremos.

Gráfico 8 – Dispersão dos resultados das 1.000 simulações realizadas na análise de sensibilidade probabilística, sobre custos e anos de vida incrementais, considerando a comparação da estratégia 2 (PET-TC para TC-) em relação à estratégia 1 (estadiamento convencional)



Fonte: A autora, 2019.

Gráfico 9 – Dispersão dos resultados das 1.000 simulações realizadas na análise de sensibilidade probabilística, sobre custos e anos de vida incrementais, considerando a comparação da estratégia 3 (PET-TC para todos) em relação à estratégia 1 (estadiamento convencional)



Fonte: A autora, 2019.

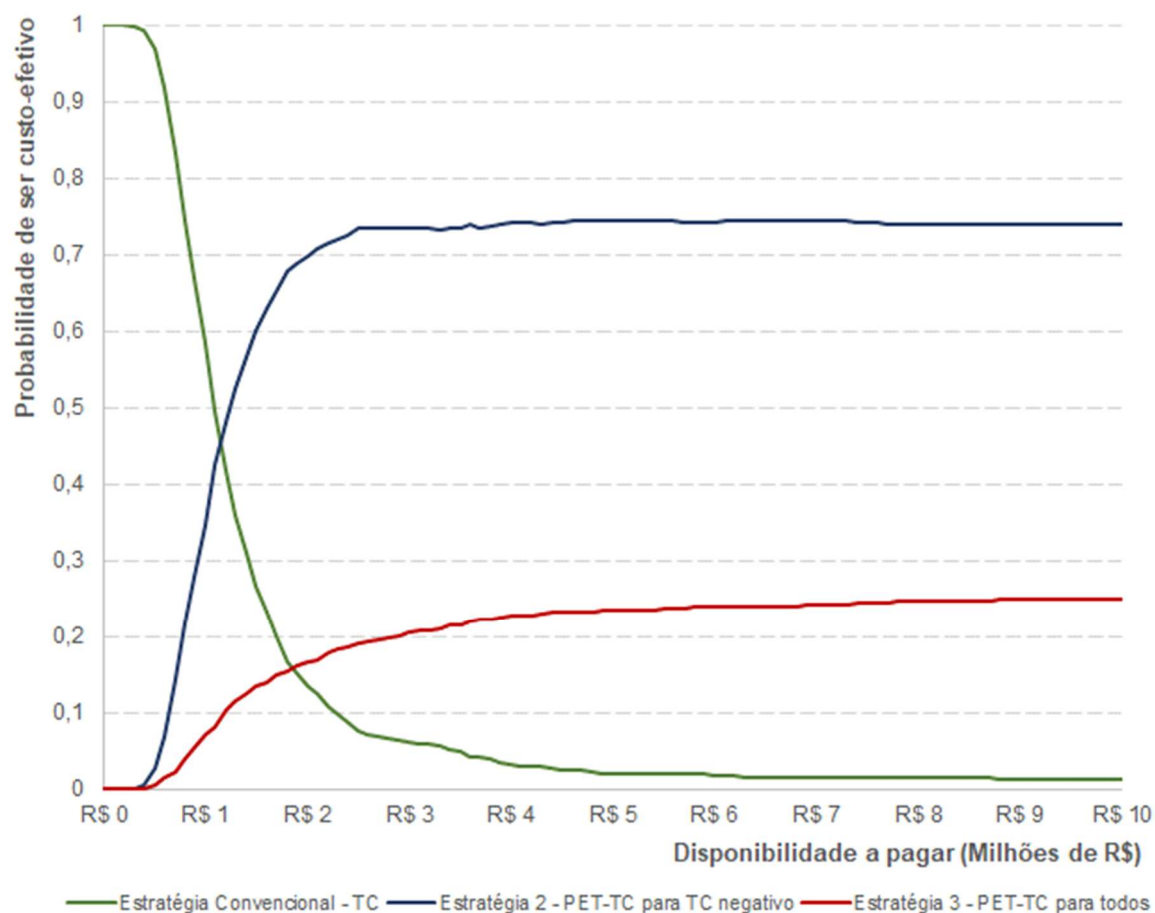
O Brasil não possui um limiar de custo-efetividade determinado, que permita definir com exatidão se a tecnologia é ou não custo-efetiva. Apesar de muitas vezes, nestes casos, alguns estudos utilizarem o limite de três vezes o valor do PIB *per capita* do país como critério para definição de intervenção custo-efetiva, este limiar foi sugerido pela OMS (WHO, 2001) apenas para uso com o desfecho Disability-Adjusted Life Year (DALY)³¹, apesar de ser vezes utilizado algumas por pesquisadores para estudos que utilizaram QALY como desfecho de benefícios em saúde. O seu uso não se mostra apropriado para nenhum outro tipo de desfecho, como anos de vida, único utilizado nas análises desenvolvidas aqui nesta tese. Entretanto, e apenas a título de ter algum parâmetro de comparação, caso fosse utilizada a medida de três vezes o PIB *per capita* do país sugerida, o ICER obtido tanto nas análises determinísticas quanto probabilísticas correspondem a mais de dez vezes o valor dos três PIB *per capita*, de R\$ 97,805.92 ³² (WORLD BANK, 2019). Em todas as simulações, os valores para o ICER encontram-se muito além deste limiar, independente da estratégia sendo comparada em relação à estratégia convencional de estadiamento (estratégia 1), como pode ser observado nos Gráficos 8 e 9.

Foi construída, ainda, curva de aceitabilidade, onde as três estratégias tiveram seus resultados comparados em relação a diferentes possíveis valores de disposição a pagar (que podem ser interpretados como possíveis limiares de custo-efetividade). Para cada valor, foi estimada a probabilidade de cada estratégia ser considerada a estratégia ótima, ou seja, que traz maior benefício monetário (*net monetary benefit*) dentre as três estratégias, dentro do universo das 1.000 simulações (BRIGGS; SCULPHER; CLAXTON, 2006). Os resultados da análise encontram-se no Gráfico 10.

³¹ Esta medida foi originalmente recomendada para uso com o desfecho Disability-Adjusted Life Year (DALY), apesar de ser comumente utilizado para QALY. Não é sugerida a sua utilização para outros desfechos nos documentos originais. Há também a discussão relativamente recente sobre o uso desta medida como regra de decisão ser inapropriado, pois não leva em consideração especificidades dos países, e aliado às incertezas ao redor dos valores dos ICER gerados por modelos, poderia conduzir a decisões errôneas de como investir recursos em saúde, se levados ao pé da letra (BERTRAM et al., 2016).

³² Originalmente US\$ 16.068,00 segundo dado para 2018 de PIB *per capita* PPP para o Brasil do Banco Mundial, convertido para a moeda brasileira a partir da taxa de conversão do dólar paridade do poder de compra (PPP), para o ano de 2018 (R\$ 2,029/US\$), como divulgada pela OCDE em 01 de julho de 2019 (WORLD BANK, 2019; OECD, 2019).

Gráfico 10 – Curva de aceitabilidade da custo-efetividade das estratégias utilizadas no modelo, comparando a probabilidade de cada estratégia ser custo-efetiva com limiares de disposição a pagar, a partir dos resultados das 1.000 simulações realizadas na análise de sensibilidade probabilística



Fonte: A autora, 2019.

A partir dos seus resultados, observa-se que a estratégia 2, de oferta da PET-TC apenas a pacientes com TC negativa, passaria a ser a estratégia mais custo-efetiva apenas a partir de limiares acima de R\$ 1,2 milhões. Até este valor, a estratégia de estadiamento convencional permaneceria sendo a estratégia “ótima” em mais de 50% das simulações. Como esperado, conforme os valores dos limiares vão aumentando, a probabilidade que as estratégias que incluem o uso da PET-TC no manejo dos pacientes com câncer de esôfago sejam custo-efetivas aumenta. Entretanto, a probabilidade da estratégia de oferta restrita da tecnologia (estratégia 2) é sempre superior à de oferta a todos os pacientes (estratégia 3).

7.4 Discussão

O estudo empreendido debruçou-se sobre diferentes estratégias de estadiamento de pacientes recém-diagnosticados com câncer de esôfago. Foram avaliadas, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, a possibilidade de adição da tecnologia PET-TC ao arsenal diagnóstico convencionalmente utilizado nesta indicação, a partir de duas possíveis maneiras: em substituição à tomografia computadorizada como primeiro exame de imagem a ser utilizada, ou de maneira aditiva à TC, para os pacientes que obtivessem resultados negativos nesta tecnologia para a detecção de metástases à distância. O estudo, através do uso de modelo de árvore de decisão e considerando uma coorte hipotética de 10.000 pacientes com características que buscam representar a população normalmente acometida pelo câncer no país, simulou as possíveis estratégias terapêuticas às quais os pacientes com este tipo de tumor seriam encaminhados em decorrência do seu estadiamento, como preconizadas pelas principais diretrizes nacional e internacionais (BRASIL, 2014e; NCCN, 2018; VARGHESE et al., 2013; AUSTRALIA, 2011; ALBERTA, 2016; STAHL et al., 2013), avaliando suas consequências em termos de custos e benefícios em saúde, este último em termos de sobrevida.

Os resultados do estudo mostraram que ambas as estratégias que consideraram a introdução da PET-TC ao arsenal diagnóstico resultariam em maior tempo de sobrevida em relação à estratégia de manejo convencional, baseada em TC. Entretanto, a estratégia que propunha a oferta da tecnologia em substituição à TC, ou seja, para todos os pacientes, apresentou 3,04 anos de vida a menos em relação àquela que ofertava a PET-TC apenas para pacientes com resultado negativo à TC, ao mesmo tempo em que apresentou custos R\$ 1.778.916,14 mais altos, já considerado o desconto de 5% normalmente aplicado nestas análises e, desta forma, foi considerada dominada e excluída da comparação. Assim, a análise de custo-efetividade empreendida apontou, ao comparar a estratégia de oferta mais restrita da PET-TC com a estratégia que emprega apenas a TC, para um aumento de sobrevida de 10,6 anos a um custo adicional de R\$ 11.689.055,95, e uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.103.952,69 por ano de vida adicional, valor considerado extremamente excessivo, sobretudo para o pequeno incremento em anos de vida desta coorte de pacientes.

Os resultados das análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas empreendidas corroboram os resultados encontrados, onde as estratégias de adição da tecnologia PET ao manejo diagnóstico sistematicamente incorrem em custos muito mais altos, enquanto promovem aumento em sobrevida apenas modestos, em relação ao estadiamento convencional atualmente ofertado. A estratégia que oferta a PET-TC a todos os pacientes nas análises de sensibilidade empreendidas também mostrou-se dominada em relação àquela que propõe o uso da PET a partir de resultados negativos à TC, a qual gerou ICER acima de 1 milhão de reais.

Apesar da estratégia de oferta restrita da tecnologia ter maior probabilidade de ser custo-efetiva dentre as que propõem o uso desta tecnologia, esta apenas passa a ser a estratégia mais custo-efetiva dentre as três analisadas caso possíveis limiares de custo-efetividade ultrapassem o valor de R\$ 1,2 milhões. Os parâmetros que mais impactaram os resultados sobre os ICER das estratégias relacionavam-se com as estimativas de sobrevida dos pacientes, sobretudo os com estadio IV de doença, e parâmetros de acurácia de tecnologias utilizadas no estadiamento, a saber biópsia, PET-TC e TC, além da mortalidade pós-cirúrgica e proporção de pacientes reavaliados como sem doença ou doença persistente após terapia neoadjuvante.

Poucos estudos avaliaram a razão de custo-efetividade da oferta desta tecnologia nos sistemas de saúde, como já mencionado na seção 2.4. O estudo de Wallace e colaboradores (2002), que avaliou seis estratégias com diferentes combinações de uso da TC, USE-PAAF, PET e toracoscopia/laparoscopia na perspectiva do sistema norte-americano, encontrou como estratégia mais efetiva em termos de anos de vida ajustados pela qualidade aquela que utilizou PET em combinação à USE-PAAF, que teria sido apenas ligeiramente superior à estratégia de uso da TC associada à USE-PAAF, resultado similar ao encontrado neste trabalho. A estratégia que se mostrou mais custo-efetiva foi PET + USE-PAAF, com uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R\$ 122.843,78,00/QALY (US\$ 60.544/QALY). Cabe salientar que, apesar de mencionar o uso de anos de vida salvos como um dos desfechos de sua análise, os autores apresentam apenas os resultados em termos de QALYs, o que impossibilita uma comparação mais detalhada entre os resultados dos dois estudos. Além disso, o estudo de Wallace foi produzido no início dos anos 2000, e portanto analisou a tecnologia PET mais antiga, não associada à tecnologia de imagem da tomografia

em um único aparelho. Ademais, os valores de utilidade das quais foram derivados os QALY foram obtidos a partir de inquérito com especialistas, o que enfraquece sua análise porque pode não refletir adequadamente mudanças na qualidade de vida dos pacientes com a doença decorrente do tratamento.

O estudo empreendido por van Westreenen (2007) em sua tese, mencionada por MSAC (2008), buscou realizar uma avaliação econômica ao longo de um estudo clínico a partir da perspectiva de um prestador de serviços hospitalar, mas considerou apenas os custos das intervenções sem que houvesse qualquer medida de efetividade avaliada, e desta forma não pode ser considerado uma avaliação completa da tecnologia PET. O trabalho apontou para custos totais da adição da PET ao estadiamento convencional para todos os 199 pacientes superiores ao custo relacionado à prevenção de cirurgias desnecessárias em 6 pacientes. Ou seja, apesar de precisar ser visto com bastante cautela, o estudo parece apontar para a prevenção de cirurgias desnecessárias em apenas 3,0% dos pacientes, resultado que pode ser considerado modesto.

A análise de custo-efetividade baseada em modelo de árvore de decisão de MSAC (2008) avaliou a adição da PET à estratégia convencional de estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago já diagnosticados e sem evidência de metástase à distância a partir da TC (ou seja, similar à estratégia 2 examinada nessa tese). O manuseio associado às estratégias de estadiamento se assemelhavam às aqui utilizadas, na medida em que evidência de metástases à distância poderiam ser confirmadas a partir da biópsia, utilizou-se USE para avaliação dos demais aspectos da extensão da doença, e as opções terapêuticas incluíam tratamento com intenção curativa, que podia consistir de quimiorradioterapia definitiva, terapia neoadjuvante seguida de cirurgia ou cirurgia isolada, ou tratamento paliativo (quimiorradioterapia paliativa ou colocação de *stent* e tratamento de suporte para todos). Algumas diferenças importantes cabem ser destacadas; a população inicial do estudo consistia de pacientes já selecionados como tendo resultado negativo para TC em relação a suspeitas de metástases à distância, nem todos os pacientes com resultado positivo para metástases à PET eram submetidos à confirmação pela biópsia, sendo encaminhados diretamente ao tratamento paliativo e possíveis diferenças na composição dos tratamentos ofertados aos pacientes.

No estudo desenvolvido pelo MSAC, a estratégia que adiciona a PET ao arsenal diagnóstico evitou a realização de cirurgia em 5% dos pacientes,

complicações decorrentes da cirurgia em 2% destes pacientes, e evitou mortalidade cirúrgica associada em 0,004% deles, a passo que, por outro lado, 3% dos pacientes perderiam a chance de tratamento curativo por não terem seu resultado positivo para metástases à distância avaliados pela biópsia. O uso do PET *scan* reduzia o custo total em R\$ 225.626,78³³, e foi considerado *cost saving*, resultado que se mostrou mantido na análise de sensibilidade probabilística, com chance de quase 99%. Entretanto, uma das limitações do estudo reside no fato dos desfechos em saúde não terem sido comparados de maneira quantitativa e que pudessem gerar um ICER, impedindo maior comparabilidade entre os estudos. O aumento nos custos totais das estratégias que propuseram a adição da PET-TC ao arsenal diagnóstico mostra-se condizente com a variação de pequena monta nos procedimentos terapêuticos observados nesta tese, de até 10% (seção 7.1). Reduções no número de terapias neoadjuvantes com ou sem cirurgia e de quimioradioterapias definitivas não superaram o aumento nos custos decorrentes do custo da PET-TC e do aumento no número de pacientes que realizaram biópsia, de 60,4% na estratégia 2, cirurgia associada ou não à terapia quimioradioterápica pós-cirúrgica e de tratamentos paliativos ofertados.

As diretrizes para o manejo de pacientes adultos com câncer gastroesofágico publicadas pelo *NICE* em 2018 avaliaram a custo-efetividade, na perspectiva do *National Health Services* e *Personal Social Services*, do uso da USE no estadiamento de pacientes com câncer de esôfago, em comparação com uma oferta mais restrita da tecnologia. Embora o foco fosse na USE, os modelos pareceram incluir a PET como um de seus constituintes, e no estudo estimou-se a perda de QALY decorrentes da classificação incorreta do paciente (seja *downstage* ou *upstage*). Para os autores, a estratégia restritiva de uso da USE (para grupo avaliados como T1 ou T4 pela TC) mostrou-se custo-efetiva, com redução dos custos a partir de redução mínima na efetividade, com ICER equivalente a R\$ 224.300,15. Apesar de utilizar medidas de efetividade distintas e ter comparado apenas duas estratégias de uso da própria tecnologia USE, cabe apontar que a estratégia de uso mais restrita de tecnologias para estadiamento podem trazer benefícios incrementais, ainda que modestos. No caso do estudo presente na diretriz do *NICE*, a oferta restrita oferecia menor utilidade e menores custos,

³³ Como já mencionado na seção 2.4, p.89.

enquanto no caso da PET, a oferta para todos os pacientes, apesar de mais custosa, resultava em menos anos de vida em relação à estratégia de oferta mais restrita, sendo dominada por esta.

Modelos econômicos em saúde representam simplificações da realidade, buscando reproduzir as principais etapas que possam impactar no manejo e resultados em saúde dos pacientes com determinada condição que se deseja analisar para a tomada de decisão. O modelo apresentado retratou as principais etapas do manejo diagnóstico e terapêutico de pacientes com câncer de esôfago de tipo histológico carcinoma de células escamosas, ainda que algumas possibilidades clínicas tenham sido simplificadas com o objetivo de permitir a execução do modelo. Embora tenha olhado apenas para um grupo de pacientes, com carcinoma de células escamosas, este tipo histológico representa a grande maioria da população com este câncer no país.

De forma geral, o modelo apresentou as possíveis nuances que permitiriam captar possíveis impactos em termos de custos e anos de vida experimentados pelos pacientes em decorrência de mudanças na tecnologia utilizada para avaliar a existência de metástases à distância, que excluem os pacientes da obtenção de tratamento com finalidade curativa. O estudo buscou ainda avaliar os impactos de possíveis recorrências da doença sobre os custos de cada estratégia. Ao término do tratamento inicial, os pacientes remanescentes foram monitorados por cinco anos, e neste período, os que haviam recebido tratamento inicial com intenção curativa podiam morrer por outras causas ou em decorrência da doença, ter uma recorrência locorregional ou à distância, ou permanecer sendo monitorado. Pacientes que haviam recebido tratamento paliativo e não morreram no período inicial permaneceram sendo acompanhados, recebendo procedimentos relacionados ao controle de sintomas da doença, ou morrer, seja por outras causas ou em decorrência da doença. Nenhum dos modelos publicados anteriormente e já mencionados considerou, ao menos explicitamente, a possibilidade de recorrência da doença, que sabemos elevada nessa neoplasia.

As opções terapêuticas consideradas na análise econômica desenvolvida nesta tese se basearam nas principais diretrizes clínicas disponíveis, além de contar com a opinião de especialista na área para que refletisse a prática atualmente realizada no SUS. Importantes avanços em termos de terapia oncológica foram desenvolvidos na última década para este câncer, que se refletem no aumento de

opções de esquemas disponíveis e na geração de evidências clínicas em termos de seus resultados clínicos para os pacientes. Desta forma, as opções terapêuticas utilizadas no modelo buscaram condizer com as evidências mais recentes, ao mesmo tempo que refletir as opções disponíveis aos pacientes tratados no SUS.

No entanto, o estudo possui algumas limitações, que se relacionam sobretudo com a ausência de evidência clínica robusta para alguns dos parâmetros do modelo. Não foi possível obter dados de sobrevida nacionais por estadio do câncer e modalidade terapêutica empreendida. Desta forma, para modelar as estimativas de sobrevida para cada tratamento recorreu-se ao uso de *hazard ratios* obtidos na literatura internacional. Destaca-se que os parâmetros necessários, sempre que possível, foram obtidos das melhores evidências disponíveis, sobretudo de revisões sistemáticas com metanálise.

Além disso, alguns aspectos não puderam ser avaliados no modelo, como o impacto da composição corpórea dos pacientes no seu manejo e desfechos em saúde. Cânceres como o de esôfago sabidamente estão associados à perda de peso e má nutrição, e à disfagia decorrente da obstrução do canal esofágico, tendo impactos importantes no prognóstico e sobrevida do paciente, sobretudo quando há perda de peso severa e declínio físico e emocional do paciente. A redução da ingestão nutricional pode estar também associada a efeitos individuais ou em conjunto da radioterapia, quimioterapia ou cirurgia (BOSHIER et al., 2018; GUEDES, 2017). Sarcopenia está associada à maior incidência de complicações pulmonares pós-operatórias (OR 2,03, IC 95% 1,32–3,11, $p=0,001$), menor sobrevida de longo prazo (HR 1,70, IC 95% 1,3–2,17, $p<0,0001$); ou menores taxas de sobrevida em 3 e 5 anos em relação a pacientes sem sarcopenia (3 anos: 51,6% vs. 65,4%, $p<0,001$; 5 anos: 41,2% vs. 52,2%, $p=0,018$) (BOSHIER et al., 2018; DENG et al., 2018).

O modelo de custo-efetividade desenvolvido nesta tese também não utilizou qualidade de vida como unidade de desfecho em saúde, pela indisponibilidade de estudos na literatura que avaliassem o impacto da doença em pacientes nacionais, com resultados que permitissem seu uso no modelo. Tese nacional sobre qualidade de vida de pacientes com câncer de esôfago com 116 pacientes submetidos a tratamentos quimio e/ou radioterápicos em instituição de referência para tratamento do câncer no Brasil utilizou questionários da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), o Quality of Life - Core30 Questionnaire (QLQ-C30), e o módulo específico para portadores de câncer de esôfago, o Quality of Life

- OES18 (QLQ-OES18) para avaliar a qualidade de vida dos pacientes submetidos a estes tratamentos. O estudo sugere ter havido escores mais altos nas escalas funcionais e de sintomas no questionário específico (QLQ-OES18) para os pacientes que se submeteram à combinação de quimio e radioterapia após a realização do tratamento, enquanto pacientes submetidos apenas à radioterapia teriam obtido os piores escores em geral. Nos pacientes como um todo, sem distinção do tratamento, a realização do tratamento teria ocasionado melhorias discretas ou moderadas nos escores para diversas escalas do questionário QLQ-C30, como saúde global e qualidade de vida, estado emocional, desempenho cognitivo, fadiga, náusea/vômito, dor, insônia e constipação, enquanto teriam sido observadas piora nas dimensões de desempenho social, diarreia e dificuldades financeiras. Já no QLQ-OES18, teriam sido observadas em geral melhoria moderada ou discreta em quase todas as suas dimensões da escala de sintomas, exceto problemas com paladar e boca seca, enquanto na escala funcional, observou-se piora discreta na dimensão que avalia disfagia (GUEDES, 2017).

Outro estudo nacional realizou avaliação prospectiva de 50 pacientes com câncer de esôfago inoperável, em estágio avançado e com indicação de tratamento paliativo envolvendo a colocação de *stent*, admitidos em instituição nacional de referência em oncologia. Os pacientes foram avaliados a partir da aplicação do questionário EORTC QLQ-C30 (versão 3) em quatro diferentes momentos, até 16 semanas após a intervenção, além de terem sido consideradas outras medidas relacionadas ao desempenho do paciente e sua sobrevivência. Em geral, a inserção de próteses esofágicas auto-expansíveis teria tido impacto positivo na qualidade de vida desse grupo de pacientes, ainda que a perda de seguimento tenha sido alta, de 64% após 120 dias, devido a óbitos (FRESCA, 2012). Em ambos os estudos, não foram apresentados resultados que gerassem dados de utilidades, sequer para os pacientes com a doença em geral, ainda mais para cada estágio do câncer de esôfago ou relacionados aos tratamentos utilizados no manejo destes pacientes. Desta forma, estes estudos não foram considerados nesta análise.

Ainda que existam medidas de qualidade de vida estimadas para esta doença, em outras populações de pacientes, poucos modelos que os utilizaram como desfecho, tendo sido não só desenvolvidos para outros países (seção 2.4), como também apresentavam problemas metodológicos que impediam sua utilização no modelo aqui desenvolvido, como Wallace e colaboradores (2002), que utilizou

opinião de especialistas para estimar os valores de utilidade, e o modelo avaliado pelo NICE (2018), que estimou apenas perdas de utilidade decorrente da mudança na conduta em consequência de um sub ou sobre estadiamento pela USE. Também foi recentemente discutido em publicação internacional que o uso de medidas de utilidade advindas de outras populações (p.ex., provenientes de literatura internacional) não se mostraria inteiramente adequado sem a devida avaliação da qualidade desta evidência. Muitas vezes, quando utilizado este tipo de dados de literatura para alimentar modelos econômicos, as fontes originais dos dados para qualidade de vida não são checados devidamente nos respectivos estudos primários que os coletaram, em relação à sua relevância quanto à população de pacientes, medidas de utilidade utilizadas, ou mesmo as fontes dos pesos atribuídos às preferências que são utilizadas para gerar as medidas de utilidade (BRAZIER et al., 2019). Adicionalmente, há de se considerar que mesmo sendo capturadas através de instrumentos amplamente utilizados e validados, tantos os pesos quanto as medidas de utilidade em si são geradas a partir de e para uma população específica, refletindo não apenas as condições de tratamento para a doença em determinado contexto, como as preferências da população de determinado local, que podem dar maior peso a determinados aspectos de saúde do que a outros. Assim, a simples transferabilidade de valores de utilidade, sem avaliação da aplicabilidade e possíveis consequências, assim como de resultados de avaliações econômicas, mostra-se inapropriado e optou-se pela sua não realização. A escolha pela utilização de anos de vida como principal desfecho do estudo também perspassou pelo fato do modelo aqui desenvolvido ter sido estruturado de modo que as medidas de qualidade de vida, caso existentes, necessitariam ser estratificadas por estadio e tipo de tratamento realizado, as quais não foram encontradas na literatura obtida quando da busca por parâmetros para alimentação do modelo.

O trabalho realizado tampouco se debruçou sobre os possíveis impactos da doença sobre os cuidadores dos pacientes, frequentemente familiares e companheiros(as). Ainda que a perspectiva adotada contemple apenas os gastos diretos com o estadiamento e tratamentos e seus benefícios em saúde sobre a sobrevivida, há de se considerar que a doença oncológica também possa ter efeitos deletérios sobre aqueles que diretamente auxiliam no tratamento do paciente, sobretudo nas etapas finais de vida. Estudo exploratório retrospectivo realizado na Holanda com 47 casais (paciente e cônjuge cuidador), utilizando diferentes

questionários específicos aplicados pelo correio reportaram carga da doença moderada ou alta, associados à fadiga do paciente e depressão do cônjuge, e sintomas de ansiedade e depressão (HAJ MOHAMMAD et al., 2015). O impacto nesse grupo de indivíduos em termos de perdas em utilidade já tem começado a ser considerado na avaliação de tecnologias pelo NICE (NICE, 2018b; 2018c).

Outra limitação do estudo desenvolvido relaciona-se à não consideração no modelo de possíveis reações adversas relacionadas aos tratamentos quimio/radioterápicos neoadjuvantes, definitivos (exclusivos) ou pós-cirúrgicos (adjuvantes). Sabe-se que terapias quimioterápicas muitas vezes possuem toxicidade que levam à sua interrupção ou até mesmo à morte do paciente. Sua complexidade e baixo índice de relatos nos estudos de revisão que compararam as diferentes modalidades terapêuticas utilizados no modelo impossibilitaram a sua utilização, além de ser esperado que os prováveis impactos sobre a sobrevivência dos pacientes seja capturada nas medidas utilizadas para mensuração da sobrevivência, no caso dos tratamentos que abrangem terapias quimio e radioterápicas em suas mais diversas formas, na forma dos *hazard ratios* utilizados para cada terapia. As estimativas dos *hazard ratios* para quimio/radioterapia neoadjuvantes, definitivos (exclusivos) e pós-cirúrgicos (adjuvantes) foram obtidos em revisão sistemática de Doosti-Irani e colaboradores (2018), que realizou metanálise de rede, e englobava os esquemas escolhidos para uso no modelo, como já explicado na seção 5.2.8 (KRANZFELDER et al., 2011; LOW et al., 2019; BLENCOWE et al., 2012).

Igualmente, apenas as principais complicações pós-cirúrgicas foram consideradas, e de modo que seu impacto decorresse de maior número de dias em UTI após a cirurgia. Considerou-se, neste caso, que os impactos mais graves das complicações pós-cirúrgicas estariam sendo contempladas pelas estimativas de mortalidade pós-cirúrgicas, que consideraram a morte até 30 dias após a cirurgia. Entretanto, um dos principais benefícios relacionados à introdução da tecnologia PET-TC ao manejo diagnóstico do câncer de esôfago pode estar relacionado à redução no número de cirurgias desnecessárias, realizadas em pacientes que não se beneficiariam dos seus efeitos por não possuírem chances de cura pela presença de doença avançada ou metastática. A redução no número dessas cirurgias significaria não apenas poupar o paciente de uma cirurgia extensa, mutilante e de elevada morbimortalidade, como é o caso da esofagectomia, como também destas complicações, que podem agravar ainda mais o estado de saúde do paciente, que

ainda terá que se submeter a medidas paliativas após a constatação do estadiamento de doença avançada.

O tempo entre os procedimentos realizados não foi levado em consideração de forma direta neste modelo. Levou-se em consideração que o tempo entre cada etapa do manejo diagnóstico e terapêutico ocorreria de modo a maximizar os benefícios para o paciente, e que o período entre o início do estadiamento até a conclusão dos tratamentos não ultrapassaria o período de 1 ano. Revisão sistemática de Qin e colaboradores (2018), a partir de 13 estudos com 15.086 pacientes no total, avaliou o impacto do tempo entre a terapia neoadjuvante e a realização da cirurgia sobre alguns desfechos, e obteve resultados contraditórios. Enquanto intervalo mais longo entre o término da terapia e a realização da cirurgia (maior que 7-8 semanas) esteve associada significativamente a maiores taxas de resposta patológica completa (RR= 1,13; IC 95% 1,05–1,21; p=0,001), ele também estaria associado a maior mortalidade peri-operatória (RR=1,51; IC 95% 1,19–1,92; p=0,0006) e menores taxas de sobrevida em 2 e 5 anos (RR=0,94; IC 95% 0,90–0,98; p=0,002; e RR=0,88; IC 95% 0,82–0,95; p=0,0009, respectivamente). Além disso, neste estudo não foram detectadas associações significativas entre intervalo entre as intervenções e as taxas de ressecção completa (R0) e de complicações cirúrgicas (QIN et al., 2018).

A notória dificuldade de acesso ao tratamento quimiorradioterápico no país, entretanto, pode ser um fator que eleve esse tempo a ponto de minorar os benefícios das terapias aos pacientes. Apesar de haver lei específica que determine tempo máximo para consultas, diagnóstico e início do tratamento pelo SUS (BRASIL, 2012b), considerando os desafios engendrados pelos serviços de saúde oncológicos no país, que podem levar a gargalos e longas filas de espera para o encaminhamento adequado e, conseqüentemente, ao tratamento. Desta forma, apesar da ausência de estimativas em relação ao percentual de pacientes que obtém tratamento no tempo não apenas que a lei determina, mas que traga perspectivas de cura para o paciente, espera-se além de grande percentual de pacientes no país obtenha diagnóstico avançado da doença, mas também que as taxas de sobrevida relacionadas a este tumor permaneçam baixas. Isto em um câncer que por si só, por apresentação tardia de sintomas específicos, dificulta a detecção do tumor em fases iniciais.

Além disso, o uso da tecnologia, apesar de não impactar significativamente nas estimativas de sobrevida dos pacientes, poderia gerar melhorias na gestão dos recursos do SUS, ao otimizar a utilização de recursos humanos e de insumos utilizados no manejo diagnóstico e terapêutico dos pacientes com câncer de esôfago atendidos na rede pública de saúde. Ao aumentar o número de pacientes corretamente estadiados, a tecnologia pode gerar também reduções no número de outros procedimentos, não apenas cirúrgicos, desnecessariamente prescritos. Adicionalmente, poderia potencialmente reduzir o tempo das filas para procedimentos, notoriamente excessivo, liberando equipes e insumos cirúrgicos tanto para pacientes com câncer de esôfago quanto de outras doenças, o que poderia implicar em melhor gestão dos recursos disponíveis do sistema como um todo.

A perspectiva adotada no modelo correspondeu a do SUS financiador das atividades de assistência médica no país, e desta forma incluiu apenas os custos diretos da assistência médica pagos pelo Ministério da Saúde, como recomendado pela literatura, incluindo as diretrizes nacionais de elaboração de avaliações econômicas (BRASIL, 2014a). Para tal, foram utilizados valores dos procedimentos presentes nas tabelas de pagamento do SIGTAP. Todavia, o uso de tais valores apresenta algumas limitações, como o fato de que a estes valores não estariam incluídos os dispêndios estaduais e municipais, e de cujos financiamentos adicionais dependeria grande parte das ações e serviços prestados (BRASIL, 2018d). Além disso, os valores dispostos na tabela encontram-se sabidamente defasados, pela ausência de reajustes por muitos anos, inclusive tendo sido anunciado pelo atual Ministro da Saúde a reformulação da tabela (SILVA, 2019).

De modo geral, o estudo desenvolvido nesta tese traz informações importantes sobre possíveis consequências decorrentes de uma incorporação da tecnologia PET-TC ao sistema de saúde brasileiro para o estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago. Não há um limiar explícito de custo-efetividade estipulado para a incorporação de tecnologias no país. Entretanto, o valor estimado neste estudo mostrou-se superior a R\$ 1 milhão, o que pode ser considerado valor extremamente excessivo. Apesar de potencialmente trazer benefícios para os pacientes, a inclusão da PET-TC ao manejo dos pacientes com câncer de esôfago incorreria em consideráveis custos para o sistema de saúde reconhecidamente carente e cronicamente subfinanciado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho desenvolvido ao longo desta tese de doutoramento teve, como objetivos principais, sintetizar a literatura disponível sobre a acurácia do uso da tecnologia PET *scan* no estadiamento inicial de pacientes com câncer de esôfago recém-diagnosticados e avaliar a custo-efetividade da tecnologia para esta indicação, na perspectiva do Sistema Único de Saúde como financiador da assistência em saúde.

Os resultados da revisão apontaram para acurácia da PET em geral de moderada a alta, dependendo da unidade de análise empregada, do tipo de estadiamento (avaliação de doença locoregional ou metastática à distância), e do grupo de pacientes (por tipo histológico ou independente dele) ou tecnologia utilizados, com sensibilidade baixa a moderada, e especificidade moderada a alta. Em geral, a tecnologia tende a produzir ainda grande número de falso-negativos, mesmo na modalidade híbrida combinando PET e TC, apesar de poucos falso-positivos, o que pode impactar nas escolhas terapêuticas e desfechos em saúde dos pacientes.

Havia lacunas na literatura disponível acerca do desempenho diagnóstico do PET *scan* e seu valor no estadiamento inicial dos pacientes recém-diagnosticados com câncer de esôfago ainda se mostrava inconclusivo, que motivaram a realização da revisão sistemática empreendida nesta tese. As diversas metanálises realizadas buscaram examinar a acurácia nesta indicação por tipo histológico e por tipo de tecnologia, com ênfase na PET-TC, modalidade que agrega os componentes anatômico e metabólico em um único exame. Os resultados obtidos permitiram alimentar o modelo com estimativas para sensibilidade e especificidade da tecnologia mais atualizadas e específicas para a avaliação de doença metastática à distância.

Avaliações econômicas completas (AE), como a realizada neste trabalho de doutoramento, examinam comparativamente a eficiência econômica de duas ou mais intervenções alternativas para uma mesma indicação em termos de seus resultados em saúde e custos associados. A racionalidade inerente a este tipo de estudo encontra-se em tentar identificar qual estratégia, intervenção ou tecnologia

produz mais benefícios, em termos de resultados em saúde, comparativamente a partir do menor custo possível.

Ainda que tais estudos não sejam capazes de prover uma resposta definitiva para a melhor forma de alocação dos recursos, eles são uma importante ferramenta para a tomada de decisão, por identificarem possíveis consequências de diferentes estratégias de utilização dos recursos, na tentativa de se buscar a mais eficiente. A partir de seus resultados, gestores têm subsídios para examinar a relação entre benefícios e custos advindos, por exemplo, da incorporação de uma nova tecnologia no sistema, e poder estabelecer prioridades na execução de políticas públicas e fornecimento de serviços em saúde.

Neste trabalho, a inclusão da tecnologia PET-TC de forma combinada a outras modalidades de imagem no algoritmo diagnóstico de forma aditiva, apenas para pacientes com resultados negativos para a detecção de metástases à distância pela TC, parece ser a melhor alternativa dentre as três examinadas, por ter gerado maior número de anos de vida em relação às demais estratégias. Ainda assim, o estudo demonstrou que a incorporação da tecnologia com esta configuração de uso promove maior sobrevida a partir de custos agregados bastante elevados, com razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.103.952,69 por ano de vida adicional. A estratégia de substituição da tecnologia TC pela PET mostrou-se dominada, apresentando maior custo e menos anos de sobrevida estimados em relação à estratégia de oferta restrita da tecnologia.

Cabe salientar que mesmo apresentando maior estimativa de anos de vida gerados em relação à estratégia convencional de estadiamento, a estratégia onde a PET-TC é realizada apenas em pacientes com resultados negativos para a TC gerou apenas 10,6 anos de vida incrementais, a um custo adicional de R\$ 11.689.055,95, para uma coorte de 10.000 indivíduos. Estes resultados parecem não justificar a incorporação da tecnologia PET ao SUS para esta indicação, mesmo considerando que o país não possui um limiar de custo-efetividade explícito definido, de modo a orientar as decisões de incorporação de tecnologias pelo Ministério da Saúde brasileiro.

Há de se considerar que, muitas vezes, os benefícios de uma tecnologia de imagem são limitados pela qualidade das estratégias de tratamento disponíveis em termos de resultados em saúde e sua capacidade de estender a sobrevida dos pacientes. A importância deste ponto mostra-se, por exemplo, no fato de os comitês

decisores do NICE normalmente levam em consideração tecnologias cujas razões de custo-efetividade incrementais ultrapassam os limiares estipulados em casos de tecnologias em avaliação cuja sobrevida dos pacientes seja estimada curta (inferior a dois anos), e cuja nova tecnologia mostre estendê-la por pelo menos três meses adicionais. Além disso, cabe destacar que o modelo desenvolvido partiu de estimativas de distribuição dos pacientes por estadios presente ao diagnóstico, que no caso deste câncer frequentemente é diagnosticado em estágio avançado, pela apresentação tardia de sintomas.

Caso se considere que estes valores incrementais são aceitáveis, a ponto de se justificar uma eventual incorporação, recomendar-se-ia a realização de estudos complementares de impacto orçamentário, que avaliassem o impacto econômico-financeiro de se introduzir a alternativa apontada ao Sistema Único de Saúde. Mesmo sendo custo-efetiva, uma tecnologia pode representar um ônus financeiro inaceitável para os sistemas de saúde, sobretudo em situação de restrição crônica de recursos. A Legislação vigente que regulamenta a avaliação de tecnologias para o SUS tem reconhecido o papel destas avaliações complementares aos estudos de custo-efetividade, como apoio às decisões de incorporação de novas tecnologias no SUS (BRASIL, 2011b; 2011d; BIZ, 2014).

Havendo decisão favorável à incorporação em termos do impacto financeiro para o Sistema, recomenda-se, como também sinalizado em outras avaliações para a tecnologia já realizadas, que seja publicada explicitamente em protocolo clínico associado a recomendação de uso restrito aos pacientes que tenham realizado avaliação inicial com TC e tenham obtido resultados negativos para a avaliação de metástases à distância, sobretudo em um ambiente de restrição de recursos como no caso brasileiro.

As análises de sensibilidade empreendidas ajudaram a compreender as incertezas relacionadas às estimativas utilizadas em um grande número de parâmetros do modelo, e o seu impacto sobre os resultados. Diante dos principais parâmetros que produziram maior impacto estarem relacionados às estimativas para a sobrevida de cada estadio e tratamento utilizado, mostra-se necessário o desenvolvimento de estudos populacionais que observem estes desfechos em pacientes com câncer de esôfago no país. Da mesma forma, estudos que explorem os impactos das diferentes estratégias terapêuticas em relação à qualidade de vida deste grupo de pacientes são necessários, já que possíveis benefícios da tecnologia

decorrentes de melhoria na qualidade de vida não puderam ser explorados neste estudo devido à ausência de dados.

Os custos da tecnologia são significativos, sobretudo se comparados com os valores das demais tecnologias empregadas no estadiamento. Entretanto, o custo da PET não impactou de forma relativamente importante nos resultados da análise econômica, principalmente por seu valor já estar estabelecido na tabela de pagamentos do SUS desde a sua incorporação para outras indicações (BRASIL, 2014b; 2014c; 2014g; 2014h), sem ter recebido reajustes desde então. Há de se considerar, no entanto, que a tabela de pagamento de procedimentos do SUS sabidamente sofre de carência de reajustes há anos, para todos os procedimentos, o que pode subestimar o valor dos procedimentos realizados nas estimativas aqui apresentadas.

Outro desafio que precisa ser enfrentado relaciona-se à notória dificuldade de acesso da população a serviços e procedimentos oncológicos, que já foi discutido previamente em trabalho anterior (BIZ, 2014), e não parece ter sido solucionado desde então. Espera-se que o emprego da PET-TC nesta indicação, mais do que impacte na sobrevida dos pacientes, propicie otimização do uso dos recursos não apenas financeiros do sistema, mas como também redução dos tempos de espera por intervenções e melhoria no acesso aos cuidados oncológicos, por alocar maior número de pacientes diretamente ao tratamento que melhor condiz com seu estadiamento da doença.

Finalmente, outros estudos de avaliação econômica se fazem necessários, na perspectiva do Sistema Único de Saúde e também em outras perspectivas, como dos prestadores dos procedimentos e da sociedade, com vistas a ultrapassar algumas das limitações apontadas, relacionadas aos pressupostos empregados e modelagem da recorrência da neoplasia.

Espera-se que os resultados da pesquisa desenvolvida nesta tese possam ser apropriados por gestores, tomadores de decisões e outros interessados, e as discussões sobre a incorporação dessa tecnologia possam ser examinadas à luz da racionalidade da ATS, buscando maximizar os ganhos em saúde da população, e estendidas a outros contextos e indicações oncológicas.

REFERÊNCIAS

- AETS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo, Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcázar Alcázar R. Uso de la FDG-PET en situaciones clínicas no contempladas en el protocolo de Uso Tutelado. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Jun 2006 128p. Disponível in: <http://www.isciii.es/jsps/organizacion/evaluacionfomento/publicacionesagencia/publicaciones.jsp>
- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Resolução Normativa nº 211, de 11 de janeiro de 2010. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, [...] e dá outras providências. Brasília, 2010. (ANS, 2010a)
- _____. Resolução Normativa nº 262, de 1º de agosto de 2011. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde previstos na RN 211, de 11 de janeiro de 2010. Resolução Normativa RN nº 262. Brasília, 2011.
- _____. Resolução Normativa nº 338, de 21 de outubro de 2013. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, [...] e dá outras providências. Brasília, 2013. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/index2.php?option=com_legislacao&view=legislacao&task=TextoLei&format=aw&id=2591>. Acesso em 23 out. 2013.
- _____. Resolução Normativa nº 387, de 28 de outubro de 2015. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, [...] e dá outras providências. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzExMA==>>. Acesso em 01 jul. 2017.
- _____. Resolução Normativa nº 428, de 07 de novembro de 2017. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, [...] e revoga as Resoluções Normativas – RN nº 387, de 26 de outubro de 2015, e RN nº 407, de 3 junho de 2016. Brasília, 2017. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzUwMg==>>. Acesso em 05 dez. 2018.
- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos - DIPRO. Instrução Normativa nº 25, de 12 de janeiro de 2010. Regulamenta o artigo 22 da Resolução Normativa – RN nº 211, de 11 de janeiro de 2010. Instrução Normativa IN nº 25. Brasília, 2010. (ANS, 2010b)
- AGENCY FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN POLAND (AHTAP). Cost-effectiveness analysis of PET-CT positron emission tomography and the diagnostic technologies financed from public sources in oncological diagnostics in Poland: Clinical and epidemiological aspects. Health Technology Assessment Report. Warszawa, 2006.
- ALBERTA HEALTH SERVICES. Management of patients with early esophageal cancer, dysplastic and non-dysplastic Barrett's esophagus. Clinical practice guideline GI-011. Version 2. Alberta Health Services - Cancer Care, Mar 2014. 19 p.
- _____. Esophageal cancer. Clinical Practice Guideline GI-009. Version 4. Alberta Health Services - Cancer Care, Mar 2016. 12p.
- ALLUM W.H. et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut, v.60, i.11, p.1449-1472, Nov. 2011.
- ANNUNZIATA, S.; CALDARELLA, C.; TREGLIA, G. Cost-effectiveness of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in tumours other than lung cancer: A systematic review. World J Radiol, v.6, i.3, p.48-55, Mar 2014.
- AUSTRALIA. GOVERNMENT OF WESTERN AUSTRALIA. Diagnostic Imaging Pathways - Oesophageal Cancer (Staging). 2011. Disponível em <www.imagingpathways.health.wa.gov.au>. Acesso em 18 ago 2014.

- BALLINI, L. et al. Criteria for appropriate use of FDG-PET in esophageal cancer. Dossier 209 - Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna. 2011. Disponível in <<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/Pubblicazioni/dossier/doss209>>
- BEDENNE, L. et al. Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCD 9102. v. 25, n. 10, p. 1160-1168, 2007
- BERRY, M.F. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. J Thorac Dis, v.6, s.3, p.S289-S297, Mar 2014.
- BERTRAM, M.Y. et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. Bull World Health Organ, v. 94, n. 12, pp. 925-930, Set 2016.
- BESHARAT, S. et al. Inoperable esophageal cancer and outcome of palliative care. World J Gastroenterol, v.14, n. 23, pp. 3725-3728, Jun 2008.
- BIZ, A.N. Impacto orçamentário da incorporação da tomografia de emissão de pósitrons (PET scan) no estadiamento do câncer de pulmão na perspectiva do Sistema Único de Saúde. 2014. 204 f. Dissertação (Mestrado em saúde coletiva) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.
- BIZ, A.N.; CAETANO, R.. Impacto orçamentário da incorporação da tomografia de emissão de pósitrons – tomografia computadorizada para estadiamento de câncer pulmonar. Rev. Saúde Pública, v.49, n.57, aug 2015.
- BLENCOWE, N. S. et al. Reporting of Short-Term Clinical Outcomes After Esophagectomy: A Systematic Review. v. 255, n. 4, p. 658-666, 2012.
- BLOCK, M. I. et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. Annals of Thoracic Surgery, v. 64, n. 3, p. 770-777, 1997.
- BLUE CROSS BLUE SHIELD ASSOCIATION (BCBSA). FDG Positron Emission Tomography for Evaluating Esophageal Cancer. Assessment Program, v.16, n. 21, Apr 2002. 32p.
- BOSHIER, P. R. et al. Assessment of body composition and sarcopenia in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Diseases of the Esophagus, v. 31, n. 8, 2018.
- BOURGUET, P. et al. Recommandations pour la pratique clinique : utilisation de la TEP-FDG dans les cancers de l'oesophage, de l'estomac, du côlon et du rectum, du canal anal, de l'intestin grêle, du pancréas et des voies biliaires, du foie et les tumeurs endocrines (système digestif). Bull Cancer, v.94, n.2, p. 212-218, Fev 2006.
- BRASIL. Emenda Constitucional nº 49, de 08 de fevereiro de 2006. Altera a redação da alínea *b* [...] da Constituição Federal para excluir do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. Brasília: Diário Oficial da União, fev. 2006.
- _____. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Lei nº 12.401. Brasília: Diário Oficial da União, abr. 2011. (BRASIL, 2011b)
- _____. Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Lei nº 12.732. Brasília: Diário Oficial da União, nov. 2012. (BRASIL, 2012b)
- _____. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências. Decreto nº 7.646. Brasília: Diário Oficial da União, dez. 2011. (BRASIL, 2011d)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.690, de 5 de novembro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Diário Oficial da União, nov. 2009. (BRASIL, 2009a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Diário Oficial da União, mai. 2013. (BRASIL, 2013a)

_____. Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014. Redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Diário Oficial da União, fev. 2014. (BRASIL, 2014f)

_____. Portaria nº 7, de 22 de abril de 2014. Torna pública a decisão de incorporar o PET-CT no estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas potencialmente ressecável no Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília: Diário Oficial da União, abr. 2014. (BRASIL, 2014b)

_____. Portaria nº 8, de 14 de abril de 2014. Torna pública a decisão de incorporar o PET-CT na detecção de metástase de câncer colo-retal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável no Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília: Diário Oficial da União, abr. 2014. (BRASIL, 2014c)

_____. Portaria nº 9, de 22 de abril de 2014. Torna pública a decisão de incorporar o PET-CT no estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin no Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília: Diário Oficial da União, abr. 2014. (BRASIL, 2014g)

_____. Portaria nº 1.340, de 1º de dezembro de 2014. Inclui procedimento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS. Brasília: Diário Oficial da União, dez. 2014. (BRASIL, 2014h)

_____. Portaria nº 1.439, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago. Brasília: Diário Oficial da União, dez. 2014. (BRASIL, 2014e)

_____. Portaria nº 789, de 1º de setembro de 2015. Altera o prazo estabelecido na Portaria nº 1.340/SAS/MS, de 1º de dezembro de 2014. Brasília: Diário Oficial da União, set. 2015. (BRASIL, 2015b)

_____. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 118 p. : il. (BRASIL, 2018d)

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília: Diário Oficial da União, jun 2013. (BRASIL, 2013c)

_____. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Brasília: Diário Oficial da União, mai 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 05 jun 2017 e 01jan2019. (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2019a)

_____. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Disponível em <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11633>>. Acesso em 01jan2019. (BRASIL, 2019b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS – Sistema de informações ambulatoriais. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 116 p. (BRASIL, 2013b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94 p.

_____. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 94 p.

_____. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2009, 98 p. (BRASIL, 2009b)

_____. Registros Hospitalares de Câncer: planejamento e gestão. 2ª ed. Rio de Janeiro: INCA, 2010. 536 p.

_____. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011, 118 p. (BRASIL, 2011c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. (BRASIL, 2014d)

_____. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. (BRASIL, 2015a)

_____. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2018. (BRASIL, 2018a)

_____. Informações do Registro de Câncer de Base Populacional. Número de casos por ano segundo Faixa Etária. Disponível in: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/>>. Acesso em 01 out 2017. (BRASIL, 2017b)

_____. Informação dos registros hospitalares de câncer como estratégia de transformação: perfil do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva em 25 anos. Rio de Janeiro: Inca, 2012. 100p.:il. (BRASIL, 2012a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Nova Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde e impacto ao Sistema Único de Saúde. Rev Saúde Pública, v.45, n.5, p.993-996, out. 2011. (BRASIL, 2011a)

_____. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2a ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. (BRASIL, 2014a)

_____. Implantação endoscópica da prótese esofageana metálica auto expansível para tratamento da disfagia decorrente dos tumores esofágicos avançados e obstrutivos. Relatório de recomendação nº 349. Brasília: Ministério da Saúde, Mar 2018. (BRASIL, 2018c)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Diretoria de Apoio Administrativo ao Sistema de Saúde. Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM. Atlas On-line de Mortalidade. Disponível em <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em 01 nov 2018. (BRASIL, 2018b)

BRASIL. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Secretaria de Gestão. Painel de Preços. Disponível em <<http://paineldeprescos.planejamento.gov.br>>. Acesso em 13Jan2019. (Brasil, 2019c)

BRASIL. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas completas de mortalidade. 2019. Disponível in: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>>. Acesso em 02 fev 2019. (BRASIL, 2019d)

BRAZIER, J. et al. Identification, Review, and Use of Health State Utilities in Cost-Effectiveness Models: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. Value in Health, v. 22, i. 3, pp. 267–275, Mar 2019.

BRIERLEY, J.; GOSPODAROWICZ, M.K.; WITTEKIND, C.H. TNM classification of malignant tumours. 8th edition. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2017; 253p.

BRIGGS, A.; SCULPHER, M.; CLAXTON, K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Gray, A.; Briggs, A. (ed.). Handbooks in Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press, 2006. 256p.

BRUZZI, J.F.; MUNDEN, R.F.; TRUONG, M.T. et al. PET/CT of Esophageal Cancer: Its Role in Clinical Management. Radiographics, v. 27, n. 6, pp. 1635-1652, Nov 2007.

BUSINESS WIRE. Technavio Announces Top Seven Vendors in the Global PET Scanners Market from 2016 to 2020. Jul 2016. Disponível in:<<https://www.businesswire.com/news/home/20160727005015/en/Technavio-Announces-Top-Vendors-Global-PET-Scanners>>.

CAETANO, R. et al. Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento do câncer de esôfago: Relatório de Pesquisa nº 2. Projeto Estudos sobre Tomografia por emissão de pósitrons (PET scan) e pareceres técnico-científicos para o Ministério da Saúde. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS/UERJ, 46p, 2009.

_____. Custo-efetividade da tomografia de emissão de pósitrons (PET) com F¹⁸-fluro-2-desoxi-D-glicose (¹⁸F-FDG) nas seguintes aplicações em oncologia: câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de tireoide e câncer de cólon e reto. Relatório de Pesquisa. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, 2013.

CAETANO, R. et al. Análise dos custos do procedimento PET-TC com 18F-FDG na perspectiva do SUS provedor: estudo em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v.30, n.2, p. 379-392, fev 2014.

CAMPBELL, J. M. et al. Diagnostic test accuracy: methods for systematic review and meta-analysis. v. 13, n. 3, p. 154-162, 2015.

CARNESECA, E.C. et al. The Hospital de Câncer de Barretos Registry: an analysis of cancer survival at a single institution in Brazil over a 10-year period. *BMC Res Notes*. v.10; i.6, p.141, Apr 2013.

CASSON, A.G.; VAN LANSCHOT, J.J. Recent advances in the management of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*, v.92, i.3, p.149-150, Nov 2005.

CENTRO BRASILEIRO DE CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇAS – CBCD. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português/Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo FSP-USP. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. 10ª Revisão. São Paulo, 2008. Disponível em <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>>.

CERVINO, A. R. et al. Positron emission tomography/computed tomography and esophageal cancer in the clinical practice: How does it affect the prognosis? *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, v. 8, n. 4, p. 619-625, 2012.

CHEN, M.-F. et al. Survival benefit of surgery to patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Scientific Reports*, v. 7, p. 46139, Jun 2017.

CHIOCHETTA, F.V. Prevalência do adenocarcinoma do esôfago em área geográfica de risco pra câncer de esôfago: Resultados no Hospital das Clínicas de Porto Alegre entre 1997 e 2006. 2009. 80f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2009.

CHOI, J. et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, v. 24, n. 6, p. 1380-1386, 2010.

_____. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 41, n. 5, p. 808-15, 2000.

CLEEMPUT, I et al. HTA Positronen Emissie Tomografie in België. KCE reports vol. 22a. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. 2005.

COURRECH STAAL, E.F. et al.. Outcome of low-volume surgery for esophageal cancer in a high-volume referral center. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3219–3226.

_____. Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer. *BJS*, v. 97, n. 10, p. 1482-1496, Out 2010.

CUELLAR, S. L. B. et al. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma: does FDG-PET/CT have a role? *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, v. 9, n. 8, p. 1202-6, 2014.

DEEKS, J.J. MACASKILL, P.; IRWIG, L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in suystematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol*, v.58, i.9, p.882-893, 2005.

- DENG, H. et al. Preoperative sarcopenia is a predictor of poor prognosis of esophageal cancer after esophagectomy: a comprehensive systematic review and meta-analysis, *Diseases of the Esophagus*, v. 32, i. 3, pp.1-10, Mar 2019.
- DEVARAJ, A.; COOK, G.J.; HANSELL, D.M. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clinical Radiology*, [Overton], v. 62, i. 2, p. 97-108, Feb. 2007
- DEVILLÉ, W. L. et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Medical Research Methodology*, v. 2, n. 1, p. 9, Jul 2002.
- DOOSTI-IRANI, A. et al. A network meta-analysis of the treatments for esophageal squamous cell carcinoma in terms of survival. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 127, p. 80-90, Jul 2018.
- DUBECZ, A. et al. Temporal trends in long-term survival and cure rates in esophageal cancer: a SEER database analysis. *J Thorac Oncol*, v. 7, pp 443-447, 2012.
- DWAMENA, B.A. MIDAS: A program for Meta-analytical Integration of Diagnostic Accuracy Studies in Stata. Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, 2007.
- EDGE, S.B.; COMPTON, C.C.. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, v.17, i.6, p.1471-1474, Jun 2010.
- ELA BELLA, A. J. M. et al. Maximum standardized uptake value on PET/CT in preoperative assessment of lymph node metastasis from thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Chinese Journal of Cancer*, v. 33, n. 4, p. 211-217, 2014.
- EPIDATA Software Versão 3.1. 2006. Disponível em <<http://www.epiinfo.it/EpiData.htm>>, acessado em 05 de março de 2015.
- FACEY, K. et al. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess*, v.11, n.44, 304 p., Oct 2007.
- FAIZ, Z. et al. A meta-analysis on salvage surgery as a potentially curative procedure in patients with isolated local recurrent or persistent esophageal cancer after chemoradiotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*, Nov 2018.
- FINDLAY, J.M. et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. *Br J Surg*; v.102, i.12, p.1488-99, Nov 2015.
- FLAMEN, P. et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 18, n. 18, p. 3202-10, 2000.
- FLANAGAN, F. L. et al. Staging of esophageal cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *American Journal of Roentgenology*, v. 168, n. 2, p. 417-424, 1997.
- FOLEY, K.; FINDLAY, J.; GOH, V. Novel imaging techniques in staging oesophageal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 36-37, p. 17-25, Oct 2018.
- FOLEY, K. G. et al. Accuracy of contemporary oesophageal cancer lymph node staging with radiological-pathological correlation. *Clinical Radiology*, 2017.
- FRESCA, A. Avaliação da qualidade de vida em pacientes portadores de câncer de esôfago submetidos à inserção de stent esofágico autoexpansível Dissertação (dissertação de mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista. Botucatu, 2012.
- FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO (FUNDAONCO). Registro Hospitalar de Câncer. Número de casos por Faixa etária e Ano de diagnóstico. Disponível in:<<http://www.fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/tabnet>>. Acesso em 01 out 2017.
- FUNDAÇÃO AMARAL CARVALHO. Relatório Epidemiológico do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Amaral Carvalho de Jaú-SP: 2005-2012. Bauru: Joarte Gráfica e Editora, 2015. 192 p.il.
- GADELHA, C.A.G. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. *Ciênc. saúde coletiva*, v.8, n.2, p.521-535, 2003.
- GALLAMINI, A.; ZWARTHOD, C.; BORRA, A.. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. *Cancers* 2014, 6, 1821-1889.

- GEBSKI, V. et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.*, v.8, i.3, p.226-34, Mar 2007.
- GODOY, M.C.B. et al. Multimodality imaging evaluation of esophageal cancer: staging, therapy assessment, and complications. *Abdom Imaging* 2013; 38:974–993.
- GOENSE, L. et al. Cervical ultrasonography has no additional value over negative 18F-FDG PET/CT scans for diagnosing cervical lymph node metastases in patients with oesophageal cancer. *European Radiology*, n. (Goense L.; Meziani J.; van Hillegersberg R.; Ruurda J.P., J.P.Ruurda@umcutrecht.nl) Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands, p. 1-7, 2017.
- GUEDES, M.T.S. Qualidade de vida em pacientes com câncer de esôfago segundo questionários da European Organisation for Research and Treatment of Cancer [tese de doutorado]. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Biociências. Rio de Janeiro, 2017. 98f.
- HAJ MOHAMMAD, N. et al. Burden of spousal caregivers of stage II and III esophageal cancer survivors 3 years after treatment with curative intent. v. 23, n. 12, p. 3589-3598, Dec 2015.
- HAN, D. et al. Comparison of the diagnostic value of 3-deoxy-3-18F-fluorothymidine and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of regional lymph node in thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a pilot study. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, v. 25, n. 5, p. 416-26, 2012.
- HAYES, T.; SMYTH, E.; RIDDELL, A.; ALLUM, W.. Staging in Esophageal and Gastric Cancers. *Hematol Oncol Clin North Am*, v. 31, i. 3, p. 427-440, Jun 2017.
- HEEREN, P. A. M. et al. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 45, n. 6, p. 980-7, 2004.
- HIGGINS, J.P.; THOMPSON, S.G.; DEEKS, J.J.; et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [review]. *BMJ* v. 327, p.557-60, 2003.
- HIMENO, S. et al. Evaluation of esophageal cancer by positron emission tomography. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, v. 32, n. 9, p. 340-346, 2002.
- HONG, S.J.; KIM, T.J.; NAM, K.B., et al. New TNM staging system for esophageal cancer: what chest radiologists need to know. *Radiographics*, v.34, i.6, p.1722-40, 2014.
- HSU, W. H. et al. Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Predicting Locoregional Invasion in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*, v. 87, n. 5, p. 1564-1568, 2009.
- HU, J.; ZHU, D.; YANG, Y. Diagnostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node metastasis of esophageal cancer: A meta-analysis. *Medicine*, v.97, i.50, p.e13722, Dez 2018.
- HU, Q. et al. Dual-time-point FDG PET for the evaluation of locoregional lymph nodes in thoracic esophageal squamous cell cancer. *European Journal of Radiology*, v. 70, n. 2, p. 320-324, 2009.
- HU, Y. et al. How does the number of resected lymph nodes influence TNM staging and prognosis for esophageal carcinoma? *Ann Surg Oncol*, v.17, i. 3, pp.784-90, Mar 2010.
- HUANG, Y. et al. A systematic review and network meta-analysis of neoadjuvant therapy combined with surgery for patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *International Journal of Surgery*, v. 38, p. 41-47, Feb 2017.
- IMDAHL, A. et al. Impact of FDG-PET for staging of oesophageal cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery*, v. 389, n. 4, p. 283-288, 2004.
- INSTITUT DE L'INFORMATION SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE, CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (INIST-CNRS). System for Information on Grey Literature in Europe (Open Grey). Disponível in: < <http://opengrey.eu/> >. Acesso em 01 fevereiro 2018.
- JANMAAT, V. T. et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 11, 2017.

JIANG, C. et al. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of regional lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis*, v.10, i.11, p.6066-6076, Nov 2018.

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Joanna Briggs Institute reviewers' manual: 2015 edition / supplement. Adelaide: The Joanna Briggs Institute, 2015. 46p.

KARASHIMA, R. et al. Advantages of FDG-PET/CT over CT alone in the preoperative assessment of lymph node metastasis in patients with esophageal cancer. v. 45, n. 4, p. 471-477, Apr 2015.

KATO, H. et al. The additional value of integrated PET/CT over PET in initial lymph node staging of esophageal cancer. *Oncology Reports*, v. 20, n. 4, p. 857-862, 2008.

_____. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer*, v. 103, n. 1, p. 148-156, 2005.

KATSOULIS, I. E. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative staging of thoracic oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer: a prospective study. *International journal of surgery (London, England)*, v. 5, n. 6, p. 399-403, 2007.

KAYANI, B. et al. Lymph node metastases and prognosis in oesophageal carcinoma e A systematic review. *Eur J Surg Oncol*, v. 37, i. 9, pp. 747-753, 2011.

KIM, J. J.; PARK, J. K.; MOON, S. W. Usefulness of positron emission tomography-computed tomography in pre-operative evaluation of intra-thoracic esophageal cancer. *Thoracic Cancer*, v. 6, n. 6, p. 687-694, 2015.

KIM, K. et al. Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography. *The Annals of thoracic surgery*, v. 71, n. 1, p. 290-4, 2001.

KIM, S. H. et al. Hounsfield units upon PET/CT are useful in evaluating metastatic regional lymph nodes in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *The British journal of radiology*, v. 85, n. 1013, p. 606-12, 2012.

KNEIST, W. et al. Positron emission tomography for staging esophageal cancer: Does it lead to a different therapeutic approach? *World Journal of Surgery*, v. 27, n. 10, p. 1105-1112, 2003.

KOBORI, O. et al. Position emission tomography of esophageal carcinoma using 11C-choline and 18F-fluorodeoxyglucose: A novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer*, v. 86, n. 9, p. 1638-1648, 1999.

KOLE, A. C. et al. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *British Journal of Cancer*, v. 78, n. 4, p. 521-7, 1998.

KRANZFELDER, M. et al. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *BJS*, v. 98, n. 6, p. 768-783, 2011/06/01 2011.

KUMAR, P.; DAMLE, N. A.; BAL, C. Role of F18-FDG PET/CT in the Staging and Restaging of Esophageal Cancer: A Comparison with CECT. *Indian Journal of Surgical Oncology*, v. 2, n. 4, p. 343-350, 2011.

LEE, G. et al. Clinical implication of PET/MR imaging in preoperative esophageal cancer staging: comparison with PET/CT, endoscopic ultrasonography, and CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 55, n. 8, p. 1242-7, 2014.

LEHMANN, K. et al. 18FDG-PET-CT improves specificity of preoperative lymph-node staging in patients with intestinal but not diffuse-type esophagogastric adenocarcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, v. 43, n. 1, p. 196-202, 2017.

LERUT, T. et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Annals of Surgery*, v. 232, n. 6, p. 743-52, 2000.

LIBERALE, G. et al. The role of PET scan in the preoperative management of oesophageal cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, v. 30, n. 9, p. 942-7, 2004.

LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER. Relatório Epidemiológico: 2005 a 2009. - Curitiba: LPCC, 2011. 95p.: il.

_____. Relatório Epidemiológico: 2010 a 2014. - Curitiba: LPCC, 2017. 154p.: il.

LIN, J. et al. State-of-the-art molecular imaging in esophageal cancer management: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *J. Gastrointest. Oncol*, v. 6, i. 1, pp 3–19, 2015.

LITTLE, S. G. et al. Is FDG-PET indicated for superficial esophageal cancer? *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, v. 31, n. 5, p. 791-6, 2007.

LOU, F. et al. Esophageal Cancer Recurrence Patterns and Implications for Surveillance. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 8, n. 12, p. 1558-1562, Dec 2013.

LOW, D.E.; KAPPUSAMY, M.K.; ALDERSON, D. Benchmarking complications associated with esophagectomy. *Ann Surg*, v. 269, i. 2, pp. 291-298, Feb 2019.

LOWE, V. J. et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*, v. 7, n. 6, p. 422-30, 2005.

LU, J.; SUN, X.; YANG, X.; et al. Impact of PET/CT on radiation treatment in patients with esophageal cancer: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 107, pp. 128–137, 2016.

LUKETICH, J. D. et al. Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. *The Annals of thoracic surgery*, v. 64, n. 3, p. 765-9, 1997.

LUO, L.N. et al. Endoscopic Ultrasound for Preoperative Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Meta-Analysis. *PLoS One*, v.11, i.7, p:e0158373, Jul 2016.

MACHIELS, M. et al. Distribution of lymph node metastases on FDG-PET/CT in inoperable or unresectable oesophageal cancer patients and the impact on target volume definition in radiation therapy. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, v. 60, n. 4, p. 520-527, Aug 2016.

MAKINO, T. et al. Treatment and clinical outcome of clinical T4 esophageal cancer: A systematic review. *Annals of Gastroenterological Surgery*, v. 3, n. 2, p. 169-180, Mar 2019.

MALIK, V. et al. Whole Body MRI in the Staging of Esophageal Cancer--A Prospective Comparison with Whole Body 18F-FDG PET-CT. *Digestive Surgery*, v. 32, n. 5, p. 397-408, 2015.

MANABE, O. et al. Diagnostic accuracy of lymph node metastasis depends on metabolic activity of the primary lesion in thoracic squamous esophageal cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 54, n. 5, p. 670-6, 2013.

MARIETTE, C. et al. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer*, v. 97, n. 7, p. 1616-1623, Apr 2003.

MARZOLA, M.C. et al. Extended staging of oesophageal cancer using FDG-PET – A critical appraisal. *European Journal of Radiology*, v. 81, i. 1, pp. 21–30, 2012.

MEDICAL SERVICES ADVISORY COMMITTEE (MSAC). Positron emission tomography for oesophageal and gastric cancer: MSAC Assessment Report 35b(i). Canberra: Commonwealth of Australia, 2008.

MIJNHOUT, G.S. et al. How to perform a comprehensive search for FDG-PET literature. *European Journal of Nuclear Medicine*, v. 27, i. 1, pp. 91–97, 2000.

MIYATA, H. et al. Survival Factors in Patients with Recurrence After Curative Resection of Esophageal Squamous Cell Carcinomas. *Annals of Surgical Oncology*, v. 18, n. 12, p. 3353-3361, Nov 2011.

NAGPAL, K. et al. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis. *Surgical Endoscopy*, v. 24, n. 7, p. 1621-1629, Jul 2010.

NAKAGAWA, S. et al. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*, v. 198, n. 2, p. 205-211, Feb 2004.

- NAKAJO, M. et al. Clinical significance of primary lesion FDG uptake for choice between oesophagectomy and endoscopic submucosal dissection for resectable oesophageal squamous cell carcinomas. *European Radiology*, v. 21, n. 11, p. 2396-2407, 2011.
- NAPIER, K.J.; SCHEERER, M.; MISRA, S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol*, v. 6, i. 5, pp. 112-120, 2014.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Oesophago-gastric cancer: Assessment and management in adults. NICE Guideline NG83. Final. Jan 2018. 555 p. (NICE, 2018a)
- _____. Inotersen for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID1242]. Highly Specialised Technology Evaluation. Committee papers. Dez 2018. 621 p. (NICE, 2018b)
- _____. Patisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID1279]. Highly Specialised Technology Evaluation. Committee papers. Dez 2018. 686 p. (NICE, 2018c)
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Esophageal and esophagogastric junction cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2018. Mai 2018. 140p.
- NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE. Projeto New York Academy of Medicine (Gray Network). Disponível in: <http://greylit.org>. Acesso em 01 fevereiro 2018.
- NGUYEN, V.H.; PELOQUIN, S.; LACASSE, Y. Cost-effectiveness of positron emission tomography for the management of potentially operable non-small cell lung cancer in Quebec. *Can Respir J*, [Oakville], v. 12, i. 1, p. 19-25, Feb. 2005.
- NOBLE, F. et al. Impact of integrated PET/CT in the staging of oesophageal cancer: a UK population-based cohort study. *Clinical Radiology*, v. 64, n. 7, p. 699-705, 2009.
- OKADA, M. et al. Integrated FDG-PET/CT compared with intravenous contrast-enhanced CT for evaluation of metastatic regional lymph nodes in patients with resectable early stage esophageal cancer. *Annals of Nuclear Medicine*, v. 23, n. 1, p. 73-80, 2009.
- ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). OECD National Accounts Statistics: Purchasing power parities (PPP) (indicator). Disponível in <<https://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm>>. Acesso em 01 Julho 2019.
- PASQUALI, S. et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg*; v.265, i.3, p.481-491, Mar 2017.
- PENNATHUR, A.; et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg*; v.87, i.4, p.1048-54, Apr 2009.
- PULI, S.R. et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14(10):1479-90.
- PULTRUM, B.B. et al. Outcome of palliative care regimens in patients with advanced oesophageal cancer detected during explorative surgery. *Anticancer research*, v. 26, n. 2B, pp. 2289-2293, Mai-Jun 2006.
- PURANDARE, N. C. et al. Incremental value of 18F-FDG PET/CT in therapeutic decision-making of potentially curable esophageal adenocarcinoma. *Nuclear Medicine Communications*, v. 35, n. 8, p. 864-869, 2014.
- QIN, Q. et al. Does timing of esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation affect outcomes? A meta-analysis. *International Journal of Surgery*, v. 59, p. 11-18, Nov 2018.
- RANKIN, S. C. et al. Computed tomography and positron emission tomography in the pre-operative staging of oesophageal carcinoma. *Clinical Radiology*, v. 53, n. 9, p. 659-65, 1998.
- RESKE, S.N.; KOTZERKE, J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *European Journal of Nuclear Medicine*, v. 28, n. 11, pp. 1707-1723, 2001.
- RICE, T.W. et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: pathologic staging data. *Dis Esophagus*, v.29, i.7, pp.724-733, Oct 2016.

- RIZK, N.P. et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg.*; v.251, i.1, p.46-50, Jan 2010.
- ROBERTS, A., KAY, C. Oesophagus and stomach cancers. In: Nicholson, T. (ed). *Recommendations for cross-sectional imaging in cancer management*. 2nd Ed. London: The Royal College of Radiologists, 2014. 8p.
- ROEDL, J. B. et al. Prediction of Metastatic Disease and Survival in Patients with Gastric and Gastroesophageal Junction Tumors. The Incremental Value of PET-CT over PET and the Clinical Role of Primary Tumor Volume Measurements. *Academic Radiology*, v. 16, n. 2, p. 218-226, 2009.
- SANDHA, G. S. et al. Is positron emission tomography useful in locoregional staging of esophageal cancer? Results of a multidisciplinary initiative comparing CT, positron emission tomography, and EUS. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 67, n. 3, p. 402-9, 2008.
- SCHREURS, L. M. et al. Better assessment of nodal metastases by PET/CT fusion compared to side-by-side PET/CT in oesophageal cancer. *Anticancer Research*, v. 28, n. 3 B, p. 1867-1874, 2008.
- SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). *Management of oesophageal and gastric cancer: A national clinical guideline*. Edinburgh: NHS Scotland, 2006. 74 p.
- SHAPIRO, J. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, v. 16, n. 9, p. 1090-1098, 2015.
- SHEN, H. et al. Confirmation of histology of PET positive lymph nodes recovered by hand-video-assisted thoracoscopy surgery. *Gene*, v. 509, n. 1, p. 173-177, 2012.
- SHI, W. et al. Meta-analysis of 18FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer. *Surgical Oncology*, v. 22, n. 2, pp.112-116, 2013.
- SHIMIZU, S. et al. Can hybrid FDG-PET/CT detect subclinical lymph node metastasis of esophageal cancer appropriately and contribute to radiation treatment planning? A comparison of image-based and pathological findings. *International Journal of Clinical Oncology*, v. 14, n. 5, p. 421-425, 2009.
- SHUM, W. Y. et al. Clinical usefulness of dual-time FDG PET-CT in assessment of esophageal squamous cell carcinoma. *European Journal of Radiology*, v. 81, n. 5, p. 1024-1028, 2012.
- SIHAG, S. et al. Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Comparison of Early Surgical Outcomes From The Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 101, n. 4, p. 1281-1289, Apr 2016.
- SIHVO, E. I. T. et al. Adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: positron emission tomography improves staging and prediction of survival in distant but not in locoregional disease. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, v. 8, n. 8, p. 988-96, 2004.
- SILVA, F. Ministro da Saúde afirma que tabela de preços do SUS será refeita. *GaúchaZH*, Porto Alegre, 7 junho. 2019. Saúde, sem página. Disponível em: <<https://gauchazh.clicrbs.com.br/saude/noticia/2019/06/ministro-da-saude-afirma-que-tabela-de-precos-do-sus-sera-refeita-cjwmo878g045701qttmq3qiw.html>>. Acesso em 08 julho 2019.
- SOHDA, M. et al. Use of pre-treatment 18F-FAMT PET to predict patient survival in squamous cell carcinoma of the esophagus treated by curative surgery. *Anticancer Research*, v. 34, n. 7, p. 3623-3628, 2014.
- STAHL, M. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v.24, s.6, p.vi51-vi56, 2013.
- STATA CORP. *Stata Statistical Software: release 12*. College Station, TX: StataCorp LP 2011.
- SU, X.-D. et al. Prognostic factors in patients with recurrence after complete resection of esophageal squamous cell carcinoma. 2014, v. 6, n. 7, p. 949-957, 2014.
- SWETS, J.A. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*, v.240, i. 1457, p. 1285-1293, 1988.

- TAN, R. et al. Combination of FDG PET/CT and contrast-enhanced MSCT in detecting lymph node metastasis of esophageal cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, v. 15, n. 18, p. 7719-7724, 2014.
- TANABE, S. et al. F-18 FDG PET/CT contributes to more accurate detection of lymph nodal metastasis from actively proliferating esophageal squamous cell carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine*, v. 36, n. 10, p. 854-859, 2011.
- TERCIOTI JR, V. et al. Aspectos atuais da terapêutica neo-adjuvante no carcinoma epidermóide do esôfago: revisão da literatura. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 33-40, Mar. 2009.
- TUSTUMI, F. et al. ESOPHAGEAL CARCINOMA: IS SQUAMOUS CELL CARCINOMA DIFFERENT DISEASE COMPARED TO ADENOCARCINOMA? A transversal study in a quaternary high volume hospital in Brazil. *J Arquivos de Gastroenterologia*. v. 53, p. 44-48, 2016.
- VAN DER SCHAAF, M. et al. Extent of lymph node removal during esophageal cancer surgery and survival. *J Natl Cancer Inst.*, v.107, i. 5, p.djv043, Mar 2015.
- VAN VILET, E.P.M. et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, v.98, p.547-557, 2008.
- VAN WESTREENEN, H.L. et al. Additional value of positron emission tomography in staging esophageal cancer: a prospective cohort study and cost analysis. Capítulo 5. 2007. 16 p. Disponível em: www.dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/medicine/2005/h.l.van.westreenen/c5.pdf . Acesso em 17 set 2014.
- _____. Comparison of 18F-FLT PET and 18F-FDG PET in esophageal cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 46, n. 3, p. 400-404, 2005.
- VAN WESTREENEN, H.L. et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(1): 54-61.
- _____. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22(18):3805-12.
- VARGHESE, T.K. et al. The Society of Thoracic Surgeons Guidelines on the Diagnosis and Staging of Patients With Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg*, v. 96, p. 346–356, 2013.
- VELLAYAPPAN, B. A. et al. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 8, 2017.
- VISSER, E. et al. Prognostic Value of Lymph Node Yield on Overall Survival in Esophageal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. v. 269, n. 2, p. 261-268, 2019.
- VLAYEN, J. et al. Positron Emissie Tomografie: een update. KCE reports vol 110A. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. 2009
- VYAS, S. et al. The role of integrated F-18-FDG-PET scanning in the detection of M1 disease in oesophageal adenocarcinoma and impact on clinical management. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, v. 15, n. 12, p. 2127-35, 2011.
- WALLACE, M.B. et al. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. *Ann. Thorac Surg*, [Philadelphia], v.74, i.4, p.1026–1032, Oct. 2002.
- WANG, G. M. et al. PET/CT imaging in diagnosing lymph node metastasis of esophageal carcinoma and its comparison with pathological findings. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 20, n. 8, p. 1495-1500, 2016.
- WANG, K.K.; WONGKEESONG, L.M.; BUTTAR, N.S. American Gastroenterological Association medical position statement: role of the gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology*, v.128, i.5, p.1468-70, May 2005.
- WANG, Y. et al. The impact of adjuvant therapies on patient survival and the recurrence patterns for resected stage IIa–IVa lower thoracic oesophageal squamous cell carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, v. 16, n. 1, p. 216, Nov 2018.

- WANI, S. et al. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study. *Gastrointest Endosc*, v.79, i.2, p.224-232, Feb 2014.
- WATANABE, M. et al. Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: an updated review. *Surgery Today*, v. 43, n. 3, p. 237-244, Mar 2013.
- WONG, R.; WALKER-DILKS, C.; RAIFU, A.O. PET imaging in esophageal cancer. Program in Evidence-based Care Recommendation Report. N.4 V.2. Toronto: Cancer Care Ontario, Nov 2010.
- _____. Evidence-based Guideline Recommendations on the use of Positron Emission Tomography Imaging in Oesophageal Cancer. *Clinical Oncology* 2012; 24:86-104.
- WORLD BANK. International Comparison Program database. GDP per capita, PPP (current international \$). Washington, DC: The World Bank Group; 2019. Disponível em: <<https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.PP.CD>>, acesso em 15 jun 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>>, acesso em 01 mai 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (GCO). Cancer Today. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Lyon, 2018. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/home>>, acesso em 05 dez 2018.
- WREN, S. M.; STIJNS, P.; SRINIVAS, S. Positron emission tomography in the initial staging of esophageal cancer. *Archives of Surgery*, v. 137, n. 9, p. 1001-1007, 2002.
- XU, Y. et al. Factors influencing the risk of recurrence in patients with esophageal carcinoma treated with surgery: A single institution analysis consisting of 1002 cases. *Oncology letters*, v. 5, n. 1, p. 185-190, 2013.
- YAMADA, H. et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT for lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery Today*, v. 44, n. 7, p. 1258-1265, 2014.
- YANO, M. et al. Preoperative staging of clinically node-negative esophageal cancer by the combination of 18 f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT). *Esophagus*, v. 9, n. 4, p. 210-216, 2012.
- YEN, T. J. et al. Comparative study between endoscopic ultrasonography and positron emission tomography-computed tomography in staging patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, v. 25, n. 1, p. 40-7, 2012.
- YOON, Y. C. et al. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection prospective study. *Radiology*, v. 227, n. 3, p. 764-770, 2003.
- YU, W. et al. A prospective evaluation of staging and target volume definition of lymph nodes by 18FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of thoracic esophagus. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 81, n. 5, p. e759-e765, 2011.
- YUAN, S. et al. Additional value of PET/CT over PET in assessment of locoregional lymph nodes in thoracic esophageal squamous cell cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 47, n. 8, p. 1255-9, 2006.

APÊNDICE A — Unitermos utilizados nas buscas da revisão sistemática, por categoria e base pesquisada

	Descritores MESH	MEDLINE Via Ovid	EMBASE	Lilacs	The Cochrane Library	Clinical Trials.gov
FDG	Fluorodeoxyglucose F18 Deoxyglucose	deoxyglucose/ deoxyglucose.ti,ab. deoxy-glucose.ti,ab. fluoro-d-glucose.ti,ab. fluorodeoxyglucose.ti,ab. fludeoxyglucose.ti,ab. fluorodeoxyglucose.ti,ab. fluorodeoxyglucose f18/ 18f fluorodeoxyglucose.ti,ab. 18-f fluorodeoxyglucose.ti,ab. 18-fluorodeoxyglucose.ti,ab. f-18 fluorodeoxyglucose.ti,ab. fdg\$.ti,ab. 18fdg\$.ti,ab. 18f-fdg\$.ti,ab. 18-fdg\$.ti,ab. f-18-fdg.ti,ab. 18f.ti,ab. 18flu\$.ti,ab. fluorine-18- fluorodeoxyglucose.ti,ab. fluor.ti,ab. fluoro.ti,ab. fluorodeoxy.ti,ab. fluorine.ti,ab. glucose.ti,ab.	'deoxyglucose':ab,ti 'deoxyglucose'/de (<i>'fluorine'</i> NEAR/5 '18'):ab,ti 'fluorine 18':ab,ti 'fluorine 18'/de 'fluorodeoxyglucose':ab,ti (<i>'fluorodeoxyglucose'</i> NEAR/5 <i>'f'</i> NEAR/2 '18'):ab,ti 'fluorodeoxyglucose f 18'/de	Deoxyglucose deoxy-glucose fluoro-d-glucose fluorodeoxyglucose fludeoxyglucose fluorodeoxyglucose fluorodeoxyglucose f18 18f fluorodeoxyglucose 18-f fluorodeoxyglucose 18-fluorodeoxyglucose f-18 fluorodeoxyglucose fdg\$ 18fdg\$ 18f-fdg\$ 18-fdg\$ f-18-fdg f18-fdg 18f 18flu fluorine-18- fluorodeoxyglucose fluor fluoro fluorodeoxy fluorine glucose glicose glucosa	deoxyglucose "deoxy-glucose" "fluoro-d-glucose" fluorodeoxyglucose fludeoxyglucose fluorodeoxyglucose "fluorodeoxyglucose f18" "18f fluorodeoxyglucose" "18-f fluorodeoxyglucose" "18- fluorodeoxyglucose" "f-18 fluorodeoxyglucose" fdg 18fdg 18f-fdg 18-fdg f-18-fdg f18-fdg 18f 18flu fluorine-18- fluorodeoxyglucose fluor fluoro fluorodeoxy fluorine glucose	

	Descritores MESH	MEDLINE Via Ovid	EMBASE	Lilacs	The Cochrane Library	Clinical Trials.gov
PET	Positron Emission Tomography Computed Tomography; Positron-Emission Tomography; Tomography, X-Ray Computed (1984-2016); Tomography, Emission-Computed (1969-2004)	Positron Emission Tomography Computed Tomography/ Positron Emission Tomography Computed Tomography.ti,ab. Positron-Emission Tomography/ Positron-Emission Tomography.ti,ab. (positron adj emission adj tomography).ti,ab. pet\$.ti,ab. pet scan\$.ti,ab. pet-ct.ti,ab. pet-fdg.ti,ab. fdg-pet.ti,ab. emission.ti,ab. tomograph.ti,ab. tomographic\$.ti,ab. tomography.ti,ab. tomographies.ti,ab. Tomography, X-Ray Computed/ Tomography, Emission-Computed/	'emission tomography':ab,ti 'tomography':ab,ti 'tomography'/de 'emission':ab,ti 'positron':ab,ti 'positron'/de ('whole body' NEAR/10 'pet'):ab,ti 'whole body pet'/de 'pet-ct scanner'/de ('pet' NEAR/10 'scan*'):ab,ti 'pet scanner'/de ('positron' NEAR/10 'emission' NEAR/10 'tomography' NEAR/10 'computed'):ab,ti 'positron emission tomography-computed tomography':ab,ti 'positron emission tomography-computed tomography'/de ('positron' NEAR/10 'emission' NEAR/10 'tomography'):ab,ti 'positron emission tomography'/de	Positron Emission Tomography Positron Emission Tomography Computed Tomography positron adj emission adj tomography pet scan pet-ct pet-fdg fdg-pet "Tomografia por Emissão de Pósitrons" "tomografía por emisión de positrones" Emission Tomograph tomographic\$ tomography tomographies Tomography, X-Ray Computed Tomography, Emission-Computed	"Positron Emission Tomography" "Positron Emission Tomography Computed Tomography" "pet scan" "pet-ct" "pet-fdg" "fdg-pet" positron emission tomograph tomographic "Tomography, X-Ray Computed" "Tomography, Emission-Computed"	"PET" "positron emission tomography" "PET scan"
Doença	Neoplasms Carcinoma, Squamous Cell Adenocarcinoma Neoplasm	Neoplasms/ neoplasm\$.ti,ab. cancer\$.ti,ab. tumor\$.ti,ab. tumour\$.ti,ab.	(('esophag*' OR 'gastroesophag*' OR 'gastroesophageal junction') NEAR/10 ('adenocarcinoma' OR 'squamous cell' OR	esophag\$ gastroesophag\$ \$esophag\$ esôfago esófago	"esophageal" "esophagus" "gastroesophageal" "oesophageal" "oesophagus"	"esophageal" "esophagus" "cancer" "carcinoma" "tumour"

	Descritores MESH	MEDLINE Via Ovid	EMBASE	Lilacs	The Cochrane Library	Clinical Trials.gov
	Metastasis Neoplastic processes Neoplasm Staging	carcinoma\$.ti,ab. carcinoma, squamous cell/ adenocarcinoma/ adenocarcinoma.ti,ab. metastas\$.ti,ab. metastatic.ti,ab. neoplasm metastasis/ exp neoplastic processes/ neoplastic process\$.ti,ab. neoplasm staging/ staging.ti,ab. esophag\$.ti,ab. oesophag\$.ti,ab. gastroesophag\$.ti,ab. esophag\$ cancer\$.ti,ab. oesophag\$ cancer\$.ti,ab. esophag\$ neoplasm\$.ti,ab. esophag\$ carcinoma.ti,ab. esophag\$ carcinoma\$.ti,ab. oesophag\$ carcinoma\$.ti,ab. esophag\$ adenocarcinoma\$.ti,ab. oesophag\$ adenocarcinoma\$.ti,ab. (esophag\$ adj10 small adj10 cell).ti,ab.	'squamous cell carcinoma' OR 'carcinoma' OR 'cancer' OR 'tum*or')):ab,ti 'esophagus carcinoma'/de 'esophagus tumor'/de 'esophagus cancer'/de 'esophageal squamous cell carcinoma'/de 'esophageal adenocarcinoma'/de 'metastasis':ab,ti 'metastasis'/de 'staging':ab,ti 'staging'/de 'cancer staging'/de 'cancer':ab,ti 'tumo*r':ab,ti 'neoplasm':ab,ti 'neoplasm'/de 'squamous cell carcinoma':ab,ti 'squamous cell carcinoma'/de 'adenocarcinoma':ab,ti 'adenocarcinoma'/de 'carcinoma':ab,ti 'carcinoma'/de 'esophageal':ab,ti 'gastroesophageal':ab,ti 'gastroesophageal junction':ab,ti 'esophagus':ab,ti 'esophagus'/de	câncer neoplasm\$ carcinoma\$ adenocarcinoma\$ "squamous cell" tumor\$ tumour\$ metastas\$ "neoplastic process" staging neoplasia\$ estadiamento estadificación estádio metastát\$ "Metástase Neoplásica" "neoplasias esofágicas"	cancer neoplasm carcinoma adenocarcinoma "squamous cell" tumor tumour "metastasis" metastatic "neoplastic process" staging	"tumor" "staging"

	Descritores MESH	MEDLINE Via Ovid	EMBASE	Lilacs	The Cochrane Library	Clinical Trials.gov
Filtro para estudos de acurácia		sensitiv:.mp. diagnos:.mp. di.fs.	diagnostic 'diagnostic accuracy'/exp sensitiv*			

APÊNDICE B — Estratégias de busca utilizadas na Revisão Sistemática, em cada base utilizada

MEDLINE Via Ovid:

1. Positron Emission Tomography Computed Tomography/
2. Positron Emission Tomography Computed Tomography.ti,ab.
3. Positron-Emission Tomography/
4. Positron-Emission Tomography.ti,ab.
5. (positron adj emission adj tomography).ti,ab.
6. pet\$.ti,ab.
7. pet scan\$.ti,ab.
8. pet-ct.ti,ab.
9. pet-fdg.ti,ab.
10. fdg-pet.ti,ab.
11. emission.ti,ab.
12. tomograph.ti,ab.
13. tomographic\$.ti,ab.
14. tomography.ti,ab.
15. tomographies.ti,ab.
16. Tomography, X-Ray Computed/
17. Tomography, Emission-Computed/
18. deoxyglucose/
19. deoxyglucose.ti,ab.
20. deoxy-glucose.ti,ab.
21. fluoro-d-glucose.ti,ab.
22. fluorodeoxyglucose.ti,ab.
23. fludeoxyglucose.ti,ab.
24. fluorodeoxyglucose.ti,ab.
25. fluorodeoxyglucose f18/
26. 18f fluorodeoxyglucose.ti,ab.
27. 18-f fluorodeoxyglucose.ti,ab.
28. 18-fluorodeoxyglucose.ti,ab.
29. f-18 fluorodeoxyglucose.ti,ab.
30. fdg\$.ti,ab.
31. 18fdg\$.ti,ab.
32. 18f-fdg\$.ti,ab.
33. 18-fdg\$.ti,ab.
34. f-18-fdg.ti,ab.
35. 18f.ti,ab.
36. 18flu\$.ti,ab.
37. fluorine-18-fluorodeoxyglucose.ti,ab.
38. fluor.ti,ab.
39. fluoro.ti,ab.
40. fluorodeoxy.ti,ab.
41. fluorine.ti,ab.
42. glucose.ti,ab.
43. Neoplasms/
44. neoplasm\$.ti,ab.
45. cancer\$.ti,ab.
46. tumor\$.ti,ab.
47. tumour\$.ti,ab.
48. carcinoma\$.ti,ab.
49. carcinoma, squamous cell/
50. adenocarcinoma/
51. adenocarcinoma.ti,ab.
52. metastas\$.ti,ab.
53. metastatic.ti,ab.
54. neoplasm metastasis/
55. exp neoplastic processes/
56. neoplastic process\$.ti,ab.

57. neoplasm Staging/
58. staging.ti,ab.
59. esophag\$.ti,ab.
60. oesophag\$.ti,ab.
61. gastroesophag\$.ti,ab.
62. esophag\$ cancer\$.ti,ab.
63. oesophag\$ cancer\$.ti,ab.
64. esophag\$ neoplasm\$.ti,ab.
65. esophag\$ carcinoma.ti,ab.
66. esophag\$ carcinoma\$.ti,ab.
67. oesophag\$ carcinoma\$.ti,ab.
68. esophag\$ adenocarcinoma\$.ti,ab.
69. oesophag\$ adenocarcinoma\$.ti,ab.
70. (esophag\$ adj10 small adj10 cell).ti,ab.
71. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
72. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
73. 11 and 72
74. 71 or 73
75. 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37
76. 38 or 39 or 40 or 41
77. 42 and 76
78. 75 or 77
79. 74 or 78
80. 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58
81. 59 or 60 or 61
82. 80 and 81
83. 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 82
84. 79 and 83
85. limit 84 to humans
86. sensitiv:.mp.
87. diagnos:.mp.
88. di.fs.
89. 86 or 87 or 88
90. 85 and 89

EMBASE:

- #79 #74 AND #78
 #78 #75 OR #76 OR #77
 #77 diagnostic
 #76 'diagnostic accuracy'/exp
 #75 sensitiv*
 #74 #73 AND [humans]/lim
 #73 #38 AND #72
 #72 #48 OR #71
 #71 #69 AND #70
 #70 #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66
 OR #67 OR #68
 #69 #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53
 #68 'metastasis':ab,ti
 #67 'metastasis'/de
 #66 'staging':ab,ti
 #65 'staging'/de
 #64 'cancer staging'/de
 #63 'cancer':ab,ti
 #62 'tumo*r':ab,ti
 #61 'neoplasm':ab,ti
 #60 'neoplasm'/de
 #59 'squamous cell carcinoma':ab,ti
 #58 'squamous cell carcinoma'/de
 #57 'adenocarcinoma':ab,ti
 #56 'adenocarcinoma'/de
 #55 'carcinoma':ab,ti
 #54 'carcinoma'/de

#53 'esophageal':ab,ti
 #52 'gastroesophageal':ab,ti
 #51 'gastroesophageal junction':ab,ti
 #50 'esophagus':ab,ti
 #49 'esophagus'/de
 #48 #39 OR #41 OR #43 OR #44 OR #45 OR #47
 #47 (('esophag*' OR 'gastroesophag*' OR 'gastroesophageal junction') NEAR/10 ('adenocarcinoma' OR 'squamous cell' OR 'squamous cell carcinoma' OR 'carcinoma' OR 'cancer' OR 'tum*or')):ab,ti
 #45 'esophagus carcinoma'/de
 #44 'esophagus tumor'/de
 #43 'esophagus cancer'/de
 #41 'esophageal squamous cell carcinoma'/de
 #39 'esophageal adenocarcinoma'/de
 #38 #28 OR #37
 #37 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36
 #36 'deoxyglucose':ab,ti
 #35 'deoxyglucose'/de
 #34 ('fluorine' NEAR/5 '18'):ab,ti
 #33 'fluorine 18':ab,ti
 #32 'fluorine 18'/de
 #31 'fluorodeoxyglucose':ab,ti
 #30 ('fluorodeoxyglucose' NEAR/5 'f' NEAR/2 '18'):ab,ti
 #29 'fluorodeoxyglucose f 18'/de
 #28 #1 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #9 OR #10 OR #12 OR #14 OR #27
 #27 #23 AND #26
 #26 #22 OR #25
 #25 #18 AND #24
 #24 #19 OR #20
 #23 #15 OR #16
 #22 'emission tomography':ab,ti
 #20 'tomography':ab,ti
 #19 'tomography'/de
 #18 'emission':ab,ti
 #16 'positron':ab,ti
 #15 'positron'/de
 #14 ('whole body' NEAR/10 'pet'):ab,ti
 #12 'whole body pet'/de
 #10 'pet-ct scanner'/de
 #9 ('pet' NEAR/10 'scan*'):ab,ti
 #7 'pet scanner'/de
 #6 ('positron' NEAR/10 'emission' NEAR/10 'tomography' NEAR/10 'computed'):ab,ti
 #5 'positron emission tomography-computed tomography':ab,ti
 #4 'positron emission tomography-computed tomography'/de
 #3 ('positron' NEAR/10 'emission' NEAR/10 'tomography'):ab,ti
 #1 'positron emission tomography'/de

Lilacs:

(Positron Emission Tomography OR Positron Emission Tomography Computed Tomography OR positron adj emission adj tomography OR pet scan OR pet-ct OR pet-fdg OR fdg-pet OR "Tomografia por Emissão de Pósitrons" OR "tomografía por emisión de positrones") OR (emission AND (tomograph OR tomographic\$ OR tomography OR tomographies OR Tomography, X-Ray Computed OR Tomography, Emission-Computed)) [Palavras] or (deoxyglucose OR deoxy-glucose OR fluoro-d-glucose OR fluorodeoxyglucose OR fludeoxyglucose OR fluorodeoxyglucose OR fluorodeoxyglucose f18 OR 18f fluorodeoxyglucose OR 18-f fluorodeoxyglucose OR 18-fluorodeoxyglucose OR f-18 fluorodeoxyglucose OR fdg\$ OR 18fdg\$ OR 18f-fdg\$ OR 18-fdg\$ OR f-18-fdg OR f18-fdg OR 18f OR 18flu OR fluorine-18-fluorodeoxyglucose) OR ((fluor OR fluoro OR fluorodeoxy OR fluorine) AND (glucose OR glicose OR glucosa)) [Palavras] and (((esophag\$ OR gastroesophag\$ OR \$esophag\$ OR esófago OR esófago) AND (cancer OR neoplasm\$ OR carcinoma\$ OR adenocarcinoma\$ OR "squamous cell" OR tumor\$ OR tumour\$ OR metastas\$ OR "neoplastic process" OR staging OR neoplasia\$ OR estadiamento OR estadificación OR estadio OR metastát\$ OR "Metástase Neoplásica")) OR "neoplasias esofágicas") [Palavras]

The Cochrane Library:

((("Positron Emission Tomography" or "Positron Emission Tomography Computed Tomography" or "pet scan" or "pet-ci" or "pet-fdg" or "fdg-pet") OR (positron AND emission AND (tomograph OR tomographic OR "Tomography, X-Ray Computed" OR "Tomography, Emission-Computed"))) OR (deoxyglucose OR "deoxy-glucose" OR "fluoro-d-glucose" OR fluorodeoxyglucose OR fludeoxyglucose OR fluorodeoxyglucose OR "fluorodeoxyglucose f18" OR "18f fluorodeoxyglucose" OR "18-f fluorodeoxyglucose" OR "18-fluorodeoxyglucose" OR "f-18 fluorodeoxyglucose" OR fdg OR 18fdg OR 18f-fdg OR 18-fdg OR f-18-fdg OR f18-fdg OR 18f OR 18flu OR fluorine-18-fluorodeoxyglucose) OR ((fluor OR fluoro OR fluorodeoxy OR fluorine) AND glucose)) and (("esophageal" or "esophagus" or "gastroesophageal" or "oesophageal" or "oesophagus") and (cancer or neoplasm or carcinoma or adenocarcinoma or "squamous cell" or tumor or tumour or "metastasis" or metastatic or "neoplastic process" or staging))

Clinical Trials.gov:

("PET" OR "positron emission tomography" OR "PET scan") AND (("esophageal" OR "esophagus") AND ("cancer" OR "carcinoma" OR "tumour" OR "tumor" OR "staging"))

APÊNDICE C — Instrutivo utilizado para extração de dados dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Revisão Sistemática da acurácia da PET *scan* no estadiamento do câncer de esôfago

Instrutivo para Extração de dados dos artigos incluídos após revisão em 2 fases

Observações Gerais

O objetivo deste instrutivo é orientar a etapa de Extração de dados dos textos de artigos selecionados no processo de revisão, após seleção pela avaliação de títulos e resumos e de texto completo.

Cada artigo será avaliado pelos dois revisores de forma independente.

Discrepâncias serão avaliadas e solucionadas por consenso entre os dois revisores.

Instruções para baixar e upload do formulário preenchido ao Dropbox

Copie/baixe do Dropbox (Dropbox> RS acurácia PET ca esôfago > 3ª fase_Extração de dados de artigos incluídos > Formulário de Extração) o banco do Epidata vazio (com os três arquivos - .qes, .rec e .chk) para o seu computador.

Abra no Epidata o arquivo .rec (não altere os arquivos .qes e .chk) e preencha os dados para cada referência seguindo as instruções abaixo.

Não renomeie o arquivo, para que não se percam os controles das variáveis.

Cuidado no preenchimento do formulário, para evitar perdas e transtornos.

Ao final do dia de trabalho, dê upload/copie de todos os arquivos (.qes, .rec, .chk e .not) para a sua pasta correspondente (Dropbox>RS acurácia PET ca esôfago 3ª fase_Extração de dados de artigos incluídos > Resultados – Extração nome do revisor correspondente). Assim, teremos uma cópia de segurança do trabalho no Dropbox.

Todos os artigos selecionados para extração encontram-se em pasta correspondente (Dropbox> RS acurácia PET ca esôfago > 3ª fase_Extração de dados de artigos incluídos > Artigos), assim como este Instrutivo (Dropbox> RS acurácia PET ca esôfago > 3ª fase_Extração de dados de artigos incluídos > Instrutivo).

Instruções gerais sobre as variáveis contidas no formulário de extração

No formulário desenvolvido especificamente para esta revisão, há variáveis de preenchimento numérico (abaixo marcado com #, ##, ###, #### ou ###.#,) e outros com preenchimento de texto (abaixo as variáveis marcadas como <A >).

Os campos com preenchimento texto possuem limite de caracteres previamente estabelecido (máximo que o aplicativo permite, que é 80 caracteres), e já se encontram padronizados para, independente de como forem digitados, aparecerem como maiúsculas.

Os campos numéricos também têm tamanho pré-definido e podem ser com ou sem casas decimais, que no caso é visto por separação por ponto. A quantidade de # dita o total de campos numéricos disponíveis

— aceita preenchimento de valores de 0 a 9

— aceita preenchimento de valores de 0 a 99

— aceita preenchimento de valores de 0 a 999

— aceita preenchimento de valores de 0 a 9999

##.# — significa que o campo deve ser preenchido com um número com casa decimal — aceita preenchimento de valores de 00.0 a 99.9 (p.ex. 36,5) → Caso no texto apareça apenas número inteiro, preencher 0 após a vírgula (p.ex. 69 → 69.0) e caso apareça número <10, preencher com 0 à frente para evitar erros (p.ex. 6.9 → 06.9)

###.# — aceita preenchimento de valores de 000.0 a 999.9 (p.ex. 100.0 – no nosso caso, será apenas para 000.0 a 100.0) → Caso no texto apareça apenas número inteiro, preencher 0 após a vírgula (p.ex. 69 → 069.0) e caso apareça qualquer número <100, preencher com 0 à frente para evitar erros (p.ex. 69 → 069.0).

Alguns campos (variáveis categóricas) têm códigos para preenchimento pré-definidos, para facilitar a digitação sem recorrer ao instrutivo (p.ex. a variável revisor). Para ter acesso às opções correspondentes àquela variável, basta colocar o cursor no campo correspondente e **apertar F9**. Basta clicar em cima da opção correspondente que o campo é preenchido com o *label* correspondente, sem precisar digitar.

O formulário se encontra dividido em conjuntos de dados identificados pela letra à frente. Cada um desses conjuntos é formado por várias variáveis. A letra inicial da variável demarca o conjunto a que pertencem a variável segundo o esquema abaixo.

	Revisor
i	Identificação do estudo
p	Descrição do procedimento de imagem
e	Desenho do estudo
n	Características da População
a	Acurácia
a1	Acurácia DOENÇA NODAL
a2	Acurácia DOENÇA METASTASES À DISTÂNCIA
a3	Acurácia AVALIAÇÃO GLOBAL (N + M OU T+N+M)
q (d)	Qualidade metodológica (Critérios Quadas 2)

Como visto, a seção de acurácia possui campos correspondentes para cada tipo de avaliação, se de doença nodal (N), se doença metastática (M) ou avaliação global (N+M ou T+N+M) da doença.

Em cada uma destas seções, há a possibilidade de preenchimento de duas unidades de análise distintas, que devem ser escolhidas entre as 3 possíveis (pacientes, metástases/lesões/linfonodos/cadeias de linfonodos ou exames/scans). Esta seleção deve ser realizada nas variáveis ua1 e ua2, no caso da avaliação de doença nodal (N), ua3 e ua4, no caso da avaliação de doença metastática (M), e ua5 e ua6 no caso de avaliação global.

Para avaliação de doença nodal e doença metastática à distância, há 7 (sete) grupos de campos para cada unidade de análise, denominados “medida grupo X” (onde X=1 a 7) enquanto para avaliação global há 3 (três) grupos para cada unidade de análise.

Para cada um destes grupos, coletaremos VP, VN, FP, FN presentes nos artigos, e as medidas Sensibilidade (Sens), Especificidade (Esp), Acurácia (Ac) calculadas pelos autores, com os respectivos IC 95% no limite superior (Sup) e inferior (Inf). Também serão coletados Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN) informados pelos autores, mas sem limites inferior e superior).

A mesma organização e lógica apresentadas até aqui foram utilizadas na seção final do formulário, de avaliação de qualidade metodológica dos estudos. Foi utilizado o critério QUADAS 2, para estudos de acurácia.

PARA VARIÁVEIS ABERTAS (TEXTO) QUE NÃO APRESENTAR DADOS (NÃO INFORMADO), PREENCHER COM “ND” (NÃO DISPONÍVEL).

Formulário de Extração – Dados dos Estudos e Avaliação da Qualidade Metodológica

Formulário de extração da PET no estadiamento do câncer de esôfago

Data do Preenchimento <Today-dmy>

Campo de preenchimento automático, com a data do dia, não é possível alterar.

Revisor #

LABEL rótulo_revisor

- 1 Aline
- 2 Rose

i. Dados de Identificação do Estudo

i1 N° identificação na pesquisa #####

Preencher com o número de identificação, que aparece no início do nome do arquivo .pdf do artigo (não é o número ENDNOTE).

i2 N° identificação Endnote #####

Preencher com o número de identificação do ENDNOTE, que aparece no arquivo em excel disponibilizado na pasta com os dados de registro de todos os artigos selecionados para extração.

i3 Autor <A >

Preencher com último sobrenome, seguido de “et al” caso forem mais de um autor.

i4 Ano #####

Preencher com o ano de publicação do artigo.

i5 País <A >

Preencher nomes dos países de realização do estudo, separados por vírgulas e traduzir para o português.

Em caso de múltiplos países, e não haja espaço suficiente para todos, utilizar abreviações em português (Estados Unidos=EUA; Reino Unido=RU). EUA pode ser sempre abreviado, mesmo se for o único país. Para os demais países além do Reino Unido, dar preferência para abreviação com 3 letras (p.ex. Brasil = BRA, Holanda = HOL).

Caso não esteja claro em que país foram recrutados os pacientes (e apenas neste caso), utilizar o(s) país(es) da(s) instituição(ões) dos autores.

p. Descrição do procedimento de imagem**p1 Tipo de intervenção #**

LABEL rótulo_p1
1 "PET simples"
2 PET-TC
3 "PET + TC lado a lado"
4 "PET + PET-TC"
9 "Sem informacao"

p2 Sistema PET - Modelo <A >

Os tomógrafos têm "gerações", nomeados por diferenças simplesmente no número ou em alguma letrinha diferente no sufixo. Colocar como aparece escrito no artigo, o mais completo possível. Padronizar o preenchimento para "MARCA nome do modelo" (ex: Siemens Advanced ECAT)

Se, no estudo, foram utilizados 2 ou mais aparelhos de PET diferentes, preencher com ambos, separando os aparelhos por vírgula, caso possível pela limitação de caracteres, ou com o aparelho que fez mais exames.

p3 Extensão do exame #

LABEL rótulo_p3
1 "corpo inteiro"
2 "cervical-membros"
3 "cabeça-membros"
4 "cervical-abdomen"
8 outro
9 "Sem informação"

p4 Tempo de jejum em minutos ###

LABEL rótulo_p4
999 "Sem informação"

Se for faixa, transcrever tempo mínimo/menor

p5 Intervalo de tempo entre injeção e scan (minutos) ###

LABEL rótulo_p5
999 "Sem informação"

Se for faixa, transcrever tempo mínimo/menor

p6 Dose de FDG informada (medida 1) #

LABEL rótulo_p6
1 MBq
2 mCi
3 kg/MBq
4 Kg/mCi
9 "Não informada"

p6a Média/mediana (medida 1) ###.#

LABEL rótulo_p6a
999.9 "Sem informação"

Obs Vale também se for o único valor informado

Caso o artigo informe mais de 2 medidas, priorizar MBq e mCi

Caso o artigo apresente ambas média e mediana, preencher com a média.

p6a1 Limite inferior (medida 1) ###.#

LABEL rótulo_p6a1
999.9 "Sem informação"

p6a2 Limite superior (medida 1) ###.#

LABEL rótulo_p6a2
999.9 "Sem informação"

p7 Dose de FDG informada (medida 2) #

LABEL rótulo_p7
1 MBq
2 mCi
3 kg/MBq
4 Kg/mCi
9 "Não informada"

p7a Média/mediana (medida 2) ###.#

LABEL rótulo_p7a
999.9 "Sem informação"

Obs Vale também se for o único valor informado

Caso o artigo informe mais de 2 medidas, priorizar MBq e mCi

Caso o artigo apresente ambas média e mediana, preencher com a média.

p7a1 Limite inferior (medida 2) ###.#

LABEL rótulo_p7a1
999.9 "Sem informação"

p7a2 Limite superior (medida 2) ###.#

LABEL rótulo_p7a2
999.9 "Sem informação"

p8 Duração do tempo de aquisição por posição no leito em min (per bed position) ##.#

LABEL rótulo_p8
99 "Sem informação"

Se for faixa, transcrever tempo mínimo/menor. Se o tempo for informado em segundos, transformar para minutos em 1 casa decimal (dividir os segundos por 60).

p9 Uso de correção de atenuação informado? #

LABEL rótulo_p9
1 Utilizado
2 Não utilizado
9 "Não informado"

Caso for informado que apenas para parte dos pacientes foi realizada correção de atenuação, selecionar opção 1 (sim, foi realizado).

p10 Critério de exame positivo #

LABEL rótulo_p10

- 1 "Visual comparação entre lados ou com redor"
- 2 SUV
- 3 "Visual + SUV"
- 8 Outro
- 9 "Sem informação"

p10a Se critério de exame positivo SUV, ponto de corte igual a ##.#

LABEL rótulo_p10a

- 88.8 "Não se aplica"
- 99.9 "Sem informação"

Informar ponto de corte apenas caso este for efetivamente utilizado como critério de positividade do exame PET. Caso seja informado no artigo, mas critério visual apenas, preencher com 88.8 (não se aplica).

p11 Número observadores/avaliadores do exame #

LABEL rótulo_p11

- 1 "Um (01)"
- 2 "Dois (02)"
- 3 "Três (03)"
- 4 "Quatro (04) ou mais"
- 9 "Sem informação"

Caso seja informado apenas que especialistas (ou médicos, etc) avaliaram os exames, mas sem informar a quantidade de examinadores, preencher com 99.9 (sem informação).

p12 Tipo de observação entre avaliadores #

LABEL rótulo_p12

- 1 Independente
- 2 "Sem independência"
- 8 "Não se aplica"
- 9 "Sem informação"

Em caso de apenas 1 avaliador (informado na variável anterior p11), preencher com 8 (não se aplica).

p13 Conhecimento dos resultados dos demais exames #

LABEL rótulo_p13

- 1 Sim
- 2 "Não"
- 9 "Sem informação"

Caso seja informado que foi utilizada a TC para localização anatômica, e apenas isto, preencher com 2 (Não), pois este uso da TC não é considerada como conhecimento dos resultados dos demais exames.

e. Desenho do estudo**e1 Tipo de estudo #**

LABEL rótulo_e1

- 1 Prospectivo
- 2 Retrospectivo
- 9 "Sem informação"

Tomar cuidado no preenchimento desta informação; pode não estar muito claro ou aparecer de modo conflitante.

e2 Paciente consecutivo #

LABEL rótulo_e2

- 1 Sim
- 2 Não
- 9 "Sem informação"

e3 Unidade de Análise #

LABEL rótulo_e3
 1 Paciente
 2 "Lesão (linfonodo) / metástase"
 3 "Exame/ scan"
 4 "Paciente + lesão"
 5 "Paciente + exame"
 6 "Lesão + exame"
 7 "Paciente + lesão + exame"

Em todos onde estiver escrito lesão, levar em consideração lesão ou linfonodo (ou cadeia de linfonodos/ganglionar) ou metástase.

e4 Padrão ouro utilizado ##

LABEL rótulo_e4
 1 histologia/citologia/patologia
 2 seguimento
 3 "seguimento + hist/cit/pat"
 4 cirurgia
 5 "cirurgia + hist/cit/pat"
 6 "cirurgia + biopsia + seguimento clínico ou radiológico"
 7 "biopsia (FNA) + hist/cit/pat"
 8 "exame imagem + biop/cirur/hist/citol/patol"
 9 "Sem informacao"
 10 outras"

Em todos onde estiver uma barra ("/"), levar em consideração como "e/ou".

e5 Foram realizados outros exames comparadores no estudo? ##

LABEL rótulo_e5
 01 Não
 02 "TC"
 03 "RM"
 04 "USE"
 05 "Cintigrafia óssea"
 06 "PET c/ outro radiofármaco"
 07 PET-RM
 08 "Outro (apenas 1)"
 09 "TC+RM"
 10 "TC+USE"
 11 "TC + cintigrafia"
 12 "TC + outro"
 13 "RM + USE"
 14 "RM + cintigrafia"
 15 "RM + outro"
 16 "USE + cintigrafia"
 17 " USE + outro"
 18 "TC + RM + USE"
 19 "Outras combinações"
 99 "Sem informação"

O símbolo de + significa "e". Entender como dois comparadores em separado, e não apenas em caso de uso conjunto das duas ou mais tecnologias. Caso seja apresentado apenas os dados em conjunto dos comparadores, identificar a situação nos campos de observação ao final.

n. Características da População**n1 Número total de pacientes do estudo #####**

LABEL rótulo_n1
 9999 "Sem informação"

n1a Número de Mulheres #####

LABEL rótulo_n1a 9999 "Sem informação"

n1b Número de Homens #####

LABEL rótulo_n1b 9999 "Sem informação"

n2a Média de idade ##.#

LABEL rótulo_n3a 99.9 "Sem informação"

*Em caso de número inteiro, digitar anos".0"***n2b** Mediana de idade ##

LABEL rótulo_n3b 99 "Sem informação"

n2c Idade Mínima ###

LABEL rótulo_n3c 999 "Sem informação"
--

n2d Idade Máxima ###

LABEL rótulo_n3d 999 "Sem informação"
--

n3 Número total de pacientes avaliados pela PET #####

LABEL rótulo_n3 9999 "Sem informação"
--

n4 Número total de exames #####

LABEL rótulo_n4 9999 "Sem informação"
--

n5 Número total lesões/metástases #####

LABEL rótulo_n5 9999 "Sem informação"
--

*Em caso de cadeias linfonodais (ou linfonodos), incluir neste campo.***n6** Número de Pacientes por Tipo Histológico**n6a1** Adenocarcinoma #####**n6a2** Carcinoma de células escamosas #####**n6a3** Outro #####*Preencher com quantitativo de pacientes.*

LABEL rótulo_n6a1 n6a2 n6a3 n6a4 9999 "Sem informação"

n6a4 Descrever outro <A >**n7** Número de Pacientes por Grau de Diferenciação Histológica do Tumor**n7a1** I / Bem diferenciado #####

n7a2 II / Moderadamente diferenciado #####

n7a3 III / Pouco diferenciado #####

n7a4 IV / Indiferenciado #####

Preencher com quantitativo de pacientes.

LABEL rótulo_n7a1 n7a2 n7a3 n7a4 9999 "Sem informação"

n8 Número de pacientes por Localização

n8a1 terço superior/proximal #####

n8a2 terço médio/medial #####

n8a3 terço inferior/distal #####

n8a4 junção gastroesofagica #####

Preencher com quantitativo de pacientes.

LABEL rótulo_n7a1 n7a2 n7a3 n7a4 9999 "Sem informação"

Caso haja localização médio inferior, preencher estes pacientes no campo "inferior".

n9 Número de Pacientes por Estadio Tumoral

n9a1 T1 #####

n9a2 T2 #####

n9a3 T3 #####

n9a4 T4 #####

n9a4a T4a #####

n9a4b T4b #####

n9b1 N0 #####

n9b2 N1 #####

n9b3 N2 #####

n9b4 N3 #####

n9b5 N+ #####

n9c1 M0 #####

n9c2 M1 #####

n9c2a M1a #####

n9c2b M1b #####

Preencher com quantitativo de pacientes.

Caso informação disponível como T4a e T4b, não preencher T4, o mesmo para o caso do M1a e M1b. usar N+ apenas quando não aparecer os quantitativos em separado (sem desagregar) no artigo.

LABEL rótulo_n9a1 a n9c2b 9999 "Sem informação"
--

n10 Número de Pacientes por Estadio do Paciente

n10a1 I #####

n10a1a Ia #####

n10a1b Ib #####

n10a2 II #####

n10a2a IIa #####

n10a2b IIb #####

n10a3 III #####

n10a3a IIIa #####

n10a3b IIIb #####

n10a3c IIIc #####

n10a4 IV #####

n10a4a IVa #####

n10a4b IVb #####

Preencher com quantitativo de pacientes.

Caso informação disponível como la e lb, não preencher l com 0000, o mesmo para os demais casos.

LABEL rótulo_n10a1 a n10a4b
9999 "Sem informação"

n11 Localização das lesões/metástases

n11a Leito esofagiano #####

n11b Gânglios locais #####

n11c Gânglios regionais #####

n11d Gânglios à distância #####

n11e Gânglios locais + regionais #####

n11f Gânglios regionais + distantes #####

n11g Fígado #####

n11h Pulmão #####

n11i Peritoneais #####

n11j Cervicais #####

n11k Pleura #####

n11l Mediastinais #####

n11m Osso #####

n11n Glândulas adrenais #####

n11o Hematogênicas (sistêmicas sem localização) #####

n11p Outra localização #####

n11q Qual e a outra localização? <A >

Preencher com quantitativo de pacientes. Preencher n10p e n10q apenas em caso de número de metástases.

LABEL rótulo_n10a a n10i
9999 "Sem informação"

a1. Acurácia DOENÇA NODAL

ua1 Acurácia UNIDADE DE ANÁLISE 1

Preencher com uma das unidades de análise abaixo.

Preferencialmente, preencher unidade de análise pacientes primeiro, caso possível.

Caso o estudo tenha trazido dados para as 3 unidades de análise, priorizar paciente e lesão.

LABEL rótulo_ua1
1 Paciente
2 "Linfonodo/Lesão/Metástase"
3 "Exame/Scan"

ua1mg1 medida grupo 1

Preencher com um dos grupos abaixo.

Caso não haja diferenciação entre grupos (subgrupos), utilizar apenas 01 (Total) – e não preencher os campos dos grupos 2 a 7 (passar para a 2ª unidade de análise (ua2), caso tenha sido trazida mais de uma unidade de análise no estudo).

CASO SEJA APRESENTADO APENAS DADOS DE UM SUBGRUPO ABAIXO (P.EX, SE TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO SÃO ADENOCARCINOMAS), PREENCHER 2 VEZES, NO GRUPO 1 COMO "TOTAL" E NO GRUPO 2 COMO "T.H. ADENOCARCINOMA". APENAS OS ESTUDOS QUE APENAS TRAZEM SEGREGADOS OS DADOS PARA OS SUBGRUPOS (SEM APRESENTAR PARA TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO) É QUE NÃO TERÃO DADOS PARA O GRUPO 01 – TOTAL PACIENTES.

LABEL rótulo_ua1mg1 (e se repete para até ua1mg7)
01 "Total pacientes"
02 "T.H. adenocarcinoma"
03 "T.H. células escamosas"

04	"T.H. outro"
05	"G.D. I/bem diferenciado"
06	"G.D. II/mod. Diferenciado"
07	"G.D. III/pouco diferenciado"
08	"G.D. IV/indiferenciado"
09	"Loc. terço superior/proximal"
10	"Loc. terço médio/medial"
11	"Loc. terço inferior/distal"
12	"Loc. GEJ"
13	"Pac. operáveis"
14	"Pac. não-operáveis"
15	"Linfonodos (geral, s/dist)"
16	"Linfonodos locais"
17	"Linfonodos regionais"
18	"Linfonodos distantes"
19	"Linfonodos locais + regionais"
20	"Linfonodos regionais + distantes"
21	"Linf. Loc. cervical (+clavicula)"
22	"Linf. Loc. leito/peri esofagiano"
23	"Linf. Loc. não adjacentes"
24	"Linf. Loc. abdominal"
25	"Linf. Loc. mediastinal (geral)"
26	"Linf. Loc. mediastinal superior"
27	"Linf. Loc. mediastinal médio"
28	"Linf. Loc. mediastinal inferior"
29	"Linf. Loc. celiaca"
30	"Linf. Loc. torácica (geral)"
31	"Linf. Loc. torácica superior"
32	"Linf. Loc. torácica média"
33	"Linf. Loc. torácica inferior"
34	"Linf. Loc. art. gástrica (esq.)"
35	"Linf. Loc. outra"
36	"Met. órgãos à distância (geral)"
37	"Met. hematogênicas (sistêmicas)"
38	"Met. pleurais"
38	"Met. em fígado"
39	"Met. em pulmão"
40	"Met. em osso"
41	"Met. em glândulas adrenais"
42	"Met. peritoneais"
43	"Met. em outras loc."
44	"Est. Pac. I"
45	"Est. Pac. Ia"
46	"Est. Pac. Ib"
47	"Est. Pac. II"
48	"Est. Pac. IIa"
49	"Est. Pac. IIb"
50	"Est. Pac. III"
51	"Est. Pac. IIIa"
52	"Est. Pac. IIIb"
53	"Est. Pac. IIIc"
54	"Est. Pac. IV"
55	"Est. Pac. IVa"
56	"Est. Pac. IVb"
57	"Est. Pac. outro"
58	"Est.Tum. Tx"
59	"Est.Tum. N0"
60	"Est.Tum. N1"
61	"Est.Tum. N2"
62	"Est.Tum. N+"
63	"Est.Tum. M0"
64	"Est.Tum. M1"
65	"Est.Tum. M1a"
66	"Est.Tum. M1b"
67	"Avaliação Visual"
68	"Avaliação Quantitativa"
78	"Linfonodos regionais + distantes - T.H. ADENO"
79	"Linfonodos locais - T.H. ADENO"
80	"Linfonodos regionais + distantes - T.H. SCC"
81	"Linfonodos locais - T.H. SCC"
82	SUV 3.3 - T.H. SCC
83	SUV 3.3 - TODOS PACIENTES
84	PET SIMPLES - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG6)
85	PET-TC - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG3)
86	PET SIMPLES - PACIENTES ADENO
87	PET-TC - PACIENTES ADENO

88	PET-TC - PACIENTES SCC
89	PET-TC - TODOS PACIENTES
90	SUV 4.1 - TODOS PACIENTES (apenas no ualmg1 e ualmg3)
91	SUV 1.8 - T.H. SCC
92	SUV 1.8 - TODOS PACIENTES
93	SUV 3.5 - T.H. SCC
94	SUV 3.5 - TODOS PACIENTES
95	SUV 2.0 - T.H. SCC
96	SUV 2.0 - TODOS PACIENTES
97	PET simples - t.h.scc
98	PET simples - todos pacientes
99	"Sem Informacao"

O grupo 21 (Linf. Loc. Cervical (+clavícula)) não necessariamente engloba clavícula, mas pode ocorrer.

ua1mg1n número total pacientes grupo 1 #####

ua1mg1VP mg1 verdadeiro positivo #####

ua1mg1FP mg1 falso positivo #####

ua1mg1FN mg1 falso negativo #####

ua1mg1VN mg1 verdadeiro negativo #####

ua1mg1do mg1 Doentes #####

ua1mg1ndo mg1 Nao Doentes #####

ua1mg1se mg1 Sensibilidade ###.#

ua1mg1seinf mg1 Sensibilidade Lim Inferior ###.#

ua1mg1sesup mg1 Sensibilidade Lim Superior ###.#

ua1mg1sp mg1 Especificidade ###.#

ua1mg1spinf mg1 Especificidade Lim Inferior ###.#

ua1mg1spsup mg1 Especificidade Lim Superior ###.#

ua1mg1ac mg1 Acurácia ###.#

ua1mg1acinf mg1 Acurácia Lim Inferior ###.#

ua1mg1acsup mg1 Acurácia Lim Superior ###.#

ua1mg1vpp mg1 Valor Preditivo Positivo ###.#

ua1mg1vpn mg1 Valor Preditivo Negativo ###.#

Preencher as variáveis acima com os dados trazidos pelo autor (apenas calcular VP, FP, FN, VN, caso possível e necessário). Os demais, preencher apenas com o informado pelo autor (N total de pacientes naquele grupo, sens, esp, acurácia, VPP e VPN). Caso não esteja presente algum dos dados, preencher com 9999 ou 999.9.

REPETIR O MESMO PROCEDIMENTO PARA OS GRUPOS 2 A 7 (ua1mg2 medida grupo 2 a ua1mg7 medida grupo 7)

ua2 Acurácia UNIDADE DE ANÁLISE 2 #

Preencher com uma das unidades de análise abaixo.

Preferencialmente, preencher unidade de análise pacientes primeiro, caso possível.

Caso o estudo tenha trazido dados para as 3 unidades de análise, priorizar paciente e lesão.

LABEL rótulo_ua2
1 Paciente
2 "Linfonodo/Lesão/Metástase"
3 "Exame/Scan"

ua2mg1 medida grupo 1 ##

Preencher com um dos grupos abaixo.

Caso não haja diferenciação entre grupos (subgrupos), utilizar apenas 01 (Total) – e não preencher os campos dos grupos 2 a 7 (passar para a próxima seção – unidade de análise 3).

CASO SEJA APRESENTADO APENAS DADOS DE UM SUBGRUPO ABAIXO (P.EX, SE TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO SÃO ADENOCARCINOMAS), PREENCHER 2 VEZES, NO GRUPO 1 COMO "TOTAL" E NO GRUPO 2 COMO "T.H. ADENOCARCINOMA". APENAS OS ESTUDOS QUE APENAS TRAZEM SEGREGADOS OS DADOS PARA OS SUBGRUPOS (SEM APRESENTAR PARA

TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO) É QUE NÃO TERÃO DADOS PARA O GRUPO 01 – TOTAL PACIENTES.

LABEL rótulo_ua2mg1 (e se repete para até ua2mg7)

01 "Total pacientes"
 02 "T.H. adenocarcinoma"
 03 "T.H. células escamosas"
 04 "T.H. outro"
 05 "G.D. I/bem diferenciado"
 06 "G.D. II/mod. Diferenciado"
 07 "G.D. III/pouco diferenciado"
 08 "G.D. IV/indiferenciado"
 09 "Loc. terço superior/proximal"
 10 "Loc. terço médio/medial"
 11 "Loc. terço inferior/distal"
 12 "Loc. GEJ"
 13 "Pac. operáveis"
 14 "Pac. não-operáveis"
 15 "Linfonodos (geral, s/dist)"
 16 "Linfonodos locais"
 17 "Linfonodos regionais"
 18 "Linfonodos distantes"
 19 "Linfonodos locais + regionais"
 20 "Linfonodos regionais + distantes"
 21 "Linf. Loc. cervical (+clavícula)"
 22 "Linf. Loc. leito/peri esofagiano"
 23 "Linf. Loc. não adjacentes"
 24 "Linf. Loc. abdominal"
 25 "Linf. Loc. mediastinal (geral)"
 26 "Linf. Loc. mediastinal superior"
 27 "Linf. Loc. mediastinal médio"
 28 "Linf. Loc. mediastinal inferior"
 29 "Linf. Loc. celiaca"
 30 "Linf. Loc. torácica (geral)"
 31 "Linf. Loc. torácica superior"
 32 "Linf. Loc. torácica média"
 33 "Linf. Loc. torácica inferior"
 34 "Linf. Loc. art. gástrica (esq.)"
 35 "Linf. Loc. outra"
 36 "Met. órgãos à distância (geral)"
 37 "Met. hematogênicas (sistêmicas)"
 38 "Met. pleurais"
 38 "Met. em fígado"
 39 "Met. em pulmão"
 40 "Met. em osso"
 41 "Met. em glândulas adrenais"
 42 "Met. peritoneais"
 43 "Met. em outras loc."
 44 "Est. Pac. I"
 45 "Est. Pac. Ia"
 46 "Est. Pac. Ib"
 47 "Est. Pac. II"
 48 "Est. Pac. IIa"
 49 "Est. Pac. IIb"
 50 "Est. Pac. III"
 51 "Est. Pac. IIIa"
 52 "Est. Pac. IIIb"
 53 "Est. Pac. IIIc"
 54 "Est. Pac. IV"
 55 "Est. Pac. IVa"
 56 "Est. Pac. IVb"
 57 "Est. Pac. outro"
 58 "Est.Tum. Tx"
 59 "Est.Tum. N0"
 60 "Est.Tum. N1"
 61 "Est.Tum. N2"
 62 "Est.Tum. N+ "
 63 "Est.Tum. M0"
 64 "Est.Tum. M1"
 65 "Est.Tum. M1a"
 66 "Est.Tum. M1b"
 67 "Avaliação Visual"
 68 "Avaliação Quantitativa"
 78 "Linfonodos regionais + distantes - T.H. ADENO"
 79 "Linfonodos locais - T.H. ADENO"
 80 "Linfonodos regionais + distantes - T.H. SCC"
 81 "Linfonodos locais - T.H. SCC"

82	SUV 3.3 - T.H. SCC
83	SUV 3.3 - TODOS PACIENTES
84	PET SIMPLES - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG6)
85	PET-TC - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG3)
86	PET SIMPLES - PACIENTES ADENO
87	PET-TC - PACIENTES ADENO
88	PET-TC - PACIENTES SCC
89	PET-TC - TODOS PACIENTES
90	SUV 4.1 - TODOS PACIENTES (apenas no ualmg1 e ualmg3)
91	SUV 1.8 - T.H. SCC
92	SUV 1.8 - TODOS PACIENTES
93	SUV 3.5 - T.H. SCC
94	SUV 3.5 - TODOS PACIENTES
95	SUV 2.0 - T.H. SCC
96	SUV 2.0 - TODOS PACIENTES
97	PET simples - t.h.scc
98	PET simples - todos pacientes
99	"Sem Informacao"

O grupo 21 (Linf. Loc. Cervical (+clavícula)) não necessariamente engloba clavícula, mas pode ocorrer.

ua2mg1n número total pacientes grupo 1 #####
ua2mg1VP mg1 verdadeiro positivo #####
ua2mg1FP mg1 falso positivo #####
ua2mg1FN mg1 falso negativo #####
ua2mg1VN mg1 verdadeiro negativo #####
ua2mg1do mg1 Doentes #####
ua2mg1ndo mg1 Nao Doentes #####
ua2mg1se mg1 Sensibilidade ###.#
ua2mg1seinf mg1 Sensibilidade Lim Inferior ###.#
ua2mg1sesup mg1 Sensibilidade Lim Superior ###.#
ua2mg1sp mg1 Especificidade ###.#
ua2mg1spinf mg1 Especificidade Lim Inferior ###.#
ua2mg1spsup mg1 Especificidade Lim Superior ###.#
ua2mg1ac mg1 Acurácia ###.#
ua2mg1acinf mg1 Acurácia Lim Inferior ###.#
ua2mg1acsup mg1 Acurácia Lim Superior ###.#
ua2mg1vpp mg1 Valor Preditivo Positivo ###.#
ua2mg1vpn mg1 Valor Preditivo Negativo ###.#

Preencher as variáveis acima com os dados trazidos pelo autor (apenas calcular VP, FP, FN, VN, caso possível e necessário). Os demais, preencher apenas com o informado pelo autor (N total de pacientes naquele grupo, sens, esp, acurácia, VPP e VPN). Caso não esteja presente algum dos dados, preencher com 9999 ou 999.9.

REPETIR O MESMO PROCEDIMENTO PARA OS GRUPOS 2 A 7 (ua2mg2 medida grupo 2 a ua2mg7 medida grupo 7)

a2. Acurácia DOENÇA METASTASES À DISTÂNCIA

ua3 Acurácia UNIDADE DE ANÁLISE 3 #

Preencher com uma das unidades de análise abaixo.

Preferencialmente, preencher unidade de análise pacientes primeiro, caso possível.

Caso o estudo tenha trazido dados para as 3 unidades de análise, priorizar paciente e lesão.

LABEL rótulo_ua3
1 Paciente
2 "Linfonodo/Lesão/Metástase"
3 "Exame/Scan"

ua3mg1 medida grupo 1 ##

Preencher com um dos grupos abaixo.

Caso não haja diferenciação entre grupos (subgrupos), utilizar apenas 01 (Total) – e não preencher os campos dos grupos 2 a 7 (passar para a 4ª unidade de análise (ua4), caso tenha sido trazida mais de uma unidade de análise no estudo).

CASO SEJA APRESENTADO APENAS DADOS DE UM SUBGRUPO ABAIXO (P.EX, SE TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO SÃO ADENOCARCINOMAS), PREENCHER 2 VEZES, NO GRUPO 1 COMO "TOTAL" E NO GRUPO 2 COMO "T.H. ADENOCARCINOMA". APENAS OS ESTUDOS QUE APENAS TRAZEM SEGREGADOS OS DADOS PARA OS SUBGRUPOS (SEM APRESENTAR PARA TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO) É QUE NÃO TERÃO DADOS PARA O GRUPO 01 – TOTAL PACIENTES.

LABEL rótulo_ua3mg1 (e se repete para até ua3mg7)

01 "Total pacientes"
 02 "T.H. adenocarcinoma"
 03 "T.H. células escamosas"
 04 "T.H. outro"
 05 "G.D. I/bem diferenciado"
 06 "G.D. II/mod. Diferenciado"
 07 "G.D. III/pouco diferenciado"
 08 "G.D. IV/indiferenciado"
 09 "Loc. terço superior/proximal"
 10 "Loc. terço médio/medial"
 11 "Loc. terço inferior/distal"
 12 "Loc. GEJ"
 13 "Pac. operáveis"
 14 "Pac. não-operáveis"
 15 "Linfonodos (geral, s/dist)"
 16 "Linfonodos locais"
 17 "Linfonodos regionais"
 18 "Linfonodos distantes"
 19 "Linfonodos locais + regionais"
 20 "Linfonodos regionais + distantes"
 21 "Linf. Loc. cervical (+clavícula)"
 22 "Linf. Loc. leito/peri esofágico"
 23 "Linf. Loc. não adjacentes"
 24 "Linf. Loc. abdominal"
 25 "Linf. Loc. mediastinal (geral)"
 26 "Linf. Loc. mediastinal superior"
 27 "Linf. Loc. mediastinal médio"
 28 "Linf. Loc. mediastinal inferior"
 29 "Linf. Loc. celiaca"
 30 "Linf. Loc. torácica (geral)"
 31 "Linf. Loc. torácica superior"
 32 "Linf. Loc. torácica média"
 33 "Linf. Loc. torácica inferior"
 34 "Linf. Loc. art. gástrica (esq.)"
 35 "Linf. Loc. outra"
 36 "Met. órgãos à distância (geral)"
 37 "Met. hematogênicas (sistêmicas)"
 38 "Met. pleurais"
 38 "Met. em fígado"
 39 "Met. em pulmão"
 40 "Met. em osso"
 41 "Met. em glândulas adrenais"
 42 "Met. peritoneais"
 43 "Met. em outras loc."
 44 "Est. Pac. I"
 45 "Est. Pac. Ia"
 46 "Est. Pac. Ib"
 47 "Est. Pac. II"
 48 "Est. Pac. IIa"
 49 "Est. Pac. IIb"
 50 "Est. Pac. III"
 51 "Est. Pac. IIIa"
 52 "Est. Pac. IIIb"
 53 "Est. Pac. IIIc"
 54 "Est. Pac. IV"
 55 "Est. Pac. IVa"
 56 "Est. Pac. IVb"
 57 "Est. Pac. outro"
 58 "Est.Tum. Tx"
 59 "Est.Tum. N0"
 60 "Est.Tum. N1"

```

61 "Est.Tum. N2"
62 "Est.Tum. N+"
63 "Est.Tum. M0"
64 "Est.Tum. M1"
65 "Est.Tum. M1a"
66 "Est.Tum. M1b"
67 "Avaliação Visual"
68 "Avaliação Quantitativa"
78 "Linfonodos regionais + distantes - T.H. ADENO"
79 "Linfonodos locais - T.H. ADENO"
80 "Linfonodos regionais + distantes - T.H. SCC"
81 "Linfonodos locais - T.H. SCC"
82 SUV 3.3 - T.H. SCC
83 SUV 3.3 - TODOS PACIENTES
84 PET SIMPLES - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG6)
85 PET-TC - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG3)
86 PET SIMPLES - PACIENTES ADENO
87 PET-TC - PACIENTES ADENO
88 PET-TC - PACIENTES SCC
89 PET-TC - TODOS PACIENTES
90 SUV 4.1 - TODOS PACIENTES ( apenas no ualmg1 e ualmg3)
91 SUV 1.8 - T.H. SCC
92 SUV 1.8 - TODOS PACIENTES
93 SUV 3.5 - T.H. SCC
94 SUV 3.5 - TODOS PACIENTES
95 SUV 2.0 - T.H. SCC
96 SUV 2.0 - TODOS PACIENTES
97 PET simples - t.h.scc
98 PET simples - todos pacientes
99 "Sem Informacao"

```

O grupo 21 (Linf. Loc. Cervical (+clavícula)) não necessariamente engloba clavícula, mas pode ocorrer.

ua3mg1n número total pacientes grupo 1 #####
ua3mg1VP mg1 verdadeiro positivo #####
ua3mg1FP mg1 falso positivo #####
ua3mg1FN mg1 falso negativo #####
ua3mg1VN mg1 verdadeiro negativo #####
ua3mg1do mg1 Doentes #####
ua3mg1ndo mg1 Nao Doentes #####
ua3mg1se mg1 Sensibilidade ###.#
ua3mg1seinf mg1 Sensibilidade Lim Inferior ###.#
ua3mg1sesup mg1 Sensibilidade Lim Superior ###.#
ua3mg1sp mg1 Especificidade ###.#
ua3mg1spinf mg1 Especificidade Lim Inferior ###.#
ua3mg1spsup mg1 Especificidade Lim Superior ###.#
ua3mg1ac mg1 Acurácia ###.#
ua3mg1acinf mg1 Acurácia Lim Inferior ###.#
ua3mg1acsup mg1 Acurácia Lim Superior ###.#
ua3mg1vpp mg1 Valor Preditivo Positivo ###.#
ua3mg1vpn mg1 Valor Preditivo Negativo ###.#

Preencher as variáveis acima com os dados trazidos pelo autor (apenas calcular VP, FP, FN, VN, caso possível e necessário). Os demais, preencher apenas com o informado pelo autor (N total de pacientes naquele grupo, sens, esp, acurácia, VPP e VPN). Caso não esteja presente algum dos dados, preencher com 9999 ou 999.9.

REPETIR O MESMO PROCEDIMENTO PARA OS GRUPOS 2 A 7 (ua3mg2 medida grupo 2 a ua3mg7 medida grupo7)

ua4 Acurácia UNIDADE DE ANÁLISE 4 #

Preencher com uma das unidades de análise abaixo.

Preferencialmente, preencher unidade de análise pacientes primeiro, caso possível.

Caso o estudo tenha trazido dados para as 3 unidades de análise, priorizar paciente e lesão.

LABEL rótulo_ua3 1 Paciente 2 "Linfonodo/Lesão/Metástase" 3 "Exame/Scan"

ua4mg1 medida grupo 1 ##

Preencher com um dos grupos abaixo.

Caso não haja diferenciação entre grupos (subgrupos), utilizar apenas 01 (Total) – e não preencher os campos dos grupos 2 a 7 (passar para a próxima seção – unidade de análise 5).

CASO SEJA APRESENTADO APENAS DADOS DE UM SUBGRUPO ABAIXO (P.EX, SE TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO SÃO ADENOCARCINOMAS), PREENCHER 2 VEZES, NO GRUPO 1 COMO "TOTAL" E NO GRUPO 2 COMO "T.H. ADENOCARCINOMA". APENAS OS ESTUDOS QUE APENAS TRAZEM SEGREGADOS OS DADOS PARA OS SUBGRUPOS (SEM APRESENTAR PARA TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO) É QUE NÃO TERÃO DADOS PARA O GRUPO 01 – TOTAL PACIENTES.

LABEL rótulo_ua4mg1 (e se repete para até ua4mg7)

01	"Total pacientes"
02	"T.H. adenocarcinoma"
03	"T.H. células escamosas"
04	"T.H. outro"
05	"G.D. I/bem diferenciado"
06	"G.D. II/mod. Diferenciado"
07	"G.D. III/pouco diferenciado"
08	"G.D. IV/indiferenciado"
09	"Loc. terço superior/proximal"
10	"Loc. terço médio/medial"
11	"Loc. terço inferior/distal"
12	"Loc. GEJ"
13	"Pac. operáveis"
14	"Pac. não-operáveis"
15	"Linfonodos (geral, s/dist)"
16	"Linfonodos locais"
17	"Linfonodos regionais"
18	"Linfonodos distantes"
19	"Linfonodos locais + regionais"
20	"Linfonodos regionais + distantes"
21	"Linf. Loc. cervical (+clavícula)"
22	"Linf. Loc. leito/peri esofagiano"
23	"Linf. Loc. não adjacentes"
24	"Linf. Loc. abdominal"
25	"Linf. Loc. mediastinal (geral)"
26	"Linf. Loc. mediastinal superior"
27	"Linf. Loc. mediastinal médio"
28	"Linf. Loc. mediastinal inferior"
29	"Linf. Loc. celiaca"
30	"Linf. Loc. torácica (geral)"
31	"Linf. Loc. torácica superior"
32	"Linf. Loc. torácica média"
33	"Linf. Loc. torácica inferior"
34	"Linf. Loc. art. gástrica (esq.)"
35	"Linf. Loc. outra"
36	"Met. órgãos à distância (geral)"
37	"Met. hematogênicas (sistêmicas)"
38	"Met. pleurais"
38	"Met. em fígado"
39	"Met. em pulmão"
40	"Met. em osso"
41	"Met. em glândulas adrenais"
42	"Met. peritoneais"
43	"Met. em outras loc."
44	"Est. Pac. I"
45	"Est. Pac. Ia"
46	"Est. Pac. Ib"
47	"Est. Pac. II"
48	"Est. Pac. IIa"
49	"Est. Pac. IIb"
50	"Est. Pac. III"
51	"Est. Pac. IIIa"
52	"Est. Pac. IIIb"
53	"Est. Pac. IIIc"

54	"Est. Pac. IV"
55	"Est. Pac. IVa"
56	"Est. Pac. IVb"
57	"Est. Pac. outro"
58	"Est.Tum. Tx"
59	"Est.Tum. N0"
60	"Est.Tum. N1"
61	"Est.Tum. N2"
62	"Est.Tum. N+"
63	"Est.Tum. M0"
64	"Est.Tum. M1"
65	"Est.Tum. M1a"
66	"Est.Tum. M1b"
67	"Avaliação Visual"
68	"Avaliação Quantitativa"
78	"Linfonodos regionais + distantes - T.H. ADENO"
79	"Linfonodos locais - T.H. ADENO"
80	"Linfonodos regionais + distantes - T.H. SCC"
81	"Linfonodos locais - T.H. SCC"
82	SUV 3.3 - T.H. SCC
83	SUV 3.3 - TODOS PACIENTES
84	PET SIMPLES - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG6)
85	PET-TC - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG3)
86	PET SIMPLES - PACIENTES ADENO
87	PET-TC - PACIENTES ADENO
88	PET-TC - PACIENTES SCC
89	PET-TC - TODOS PACIENTES
90	SUV 4.1 - TODOS PACIENTES (apenas no ualmg1 e ualmg3)
91	SUV 1.8 - T.H. SCC
92	SUV 1.8 - TODOS PACIENTES
93	SUV 3.5 - T.H. SCC
94	SUV 3.5 - TODOS PACIENTES
95	SUV 2.0 - T.H. SCC
96	SUV 2.0 - TODOS PACIENTES
97	PET simples - t.h.scc
98	PET simples - todos pacientes
99	"Sem Informacao"

O grupo 21 (Linf. Loc. Cervical (+clavícula)) não necessariamente engloba clavícula, mas pode ocorrer.

ua4mg1n número total pacientes grupo 1 #####
ua4mg1VP mg1 verdadeiro positivo #####
ua4mg1FP mg1 falso positivo #####
ua4mg1FN mg1 falso negativo #####
ua4mg1VN mg1 verdadeiro negativo #####
ua4mg1do mg1 Doentes #####
ua4mg1ndo mg1 Nao Doentes #####
ua4mg1se mg1 Sensibilidade ###.#
ua4mg1seinf mg1 Sensibilidade Lim Inferior ###.#
ua4mg1sesup mg1 Sensibilidade Lim Superior ###.#
ua4mg1sp mg1 Especificidade ###.#
ua4mg1spinf mg1 Especificidade Lim Inferior ###.#
ua4mg1spsup mg1 Especificidade Lim Superior ###.#
ua4mg1ac mg1 Acurácia ###.#
ua4mg1acinf mg1 Acurácia Lim Inferior ###.#
ua4mg1acsup mg1 Acurácia Lim Superior ###.#
ua4mg1vpp mg1 Valor Preditivo Positivo ###.#
ua4mg1vpn mg1 Valor Preditivo Negativo ###.#

Preencher as variáveis acima com os dados trazidos pelo autor (apenas calcular VP, FP, FN, VN, caso possível e necessário). Os demais, preencher apenas com o informado pelo autor (N total de pacientes naquele grupo, sens, esp, acurácia, VPP e VPN). Caso não esteja presente algum dos dados, preencher com 9999 ou 999.9.

REPETIR O MESMO PROCEDIMENTO PARA OS GRUPOS 2 A 7 (ua4mg2 medida grupo 2 a ua4mg7 medida grupo 7)

a3. Acurácia AVALIAÇÃO GLOBAL (N + M OU T+N+M)

ua5 Acurácia UNIDADE DE ANÁLISE 5

Preencher com uma das unidades de análise abaixo.

Preferencialmente, preencher unidade de análise pacientes primeiro, caso possível.

Caso o estudo tenha trazido dados para as 3 unidades de análise, priorizar paciente e lesão.

LABEL rótulo_ua5 1 Paciente 2 "Linfonodo/Lesão/Metástase" 3 "Exame/Scan"

ua5mg1 medida grupo 1

Preencher com um dos grupos abaixo.

Caso não haja diferenciação entre grupos (subgrupos), utilizar apenas 01 (Total) – e não preencher os campos dos grupos 2 a 9 (passar para a 6ª unidade de análise (ua6), caso tenha sido trazida mais de uma unidade de análise no estudo).

CASO SEJA APRESENTADO APENAS DADOS DE UM SUBGRUPO ABAIXO (P.EX, SE TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO SÃO ADENOCARCINOMAS), PREENCHER 2 VEZES, NO GRUPO 1 COMO "TOTAL" E NO GRUPO 2 COMO "T.H. ADENOCARCINOMA". APENAS OS ESTUDOS QUE APENAS TRAZEM SEGREGADOS OS DADOS PARA OS SUBGRUPOS (SEM APRESENTAR PARA TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO) É QUE NÃO TERÃO DADOS PARA O GRUPO 01 – TOTAL PACIENTES.

LABEL rótulo_ua5mg1 (e se repete para até ua5mg3)

01	"Total pacientes"
02	"T.H. adenocarcinoma"
03	"T.H. células escamosas"
04	"T.H. outro"
05	"G.D. I/bem diferenciado"
06	"G.D. II/mod. Diferenciado"
07	"G.D. III/pouco diferenciado"
08	"G.D. IV/indiferenciado"
09	"Loc. terço superior/proximal"
10	"Loc. terço médio/medial"
11	"Loc. terço inferior/distal"
12	"Loc. GEJ"
13	"Pac. operáveis"
14	"Pac. não-operáveis"
15	"Linfonodos (geral, s/dist)"
16	"Linfonodos locais"
17	"Linfonodos regionais"
18	"Linfonodos distantes"
19	"Linfonodos locais + regionais"
20	"Linfonodos regionais + distantes"
21	"Linf. Loc. cervical (+clavícula)"
22	"Linf. Loc. leito/peri esofagiano"
23	"Linf. Loc. não adjacentes"
24	"Linf. Loc. abdominal"
25	"Linf. Loc. mediastinal (geral)"
26	"Linf. Loc. mediastinal superior"
27	"Linf. Loc. mediastinal médio"
28	"Linf. Loc. mediastinal inferior"
29	"Linf. Loc. celiaca"
30	"Linf. Loc. torácica (geral)"
31	"Linf. Loc. torácica superior"
32	"Linf. Loc. torácica média"
33	"Linf. Loc. torácica inferior"
34	"Linf. Loc. art. gástrica (esq.)"
35	"Linf. Loc. outra"
36	"Met. órgãos à distância (geral)"
37	"Met. hematogênicas (sistêmicas)"
38	"Met. pleurais"
38	"Met. em fígado"
39	"Met. em pulmão"

```

40 "Met. em osso"
41 "Met. em glândulas adrenais"
42 "Met. peritoneais"
43 "Met. em outras loc."
44 "Est. Pac. I"
45 "Est. Pac. Ia"
46 "Est. Pac. Ib"
47 "Est. Pac. II"
48 "Est. Pac. IIa"
49 "Est. Pac. IIb"
50 "Est. Pac. III"
51 "Est. Pac. IIIa"
52 "Est. Pac. IIIb"
53 "Est. Pac. IIIc"
54 "Est. Pac. IV"
55 "Est. Pac. IVa"
56 "Est. Pac. IVb"
57 "Est. Pac. outro"
58 "Est.Tum. Tx"
59 "Est.Tum. N0"
60 "Est.Tum. N1"
61 "Est.Tum. N2"
62 "Est.Tum. N+"
63 "Est.Tum. M0"
64 "Est.Tum. M1"
65 "Est.Tum. M1a"
66 "Est.Tum. M1b"
67 "Avaliação Visual"
68 "Avaliação Quantitativa"
78 "Linfonodos regionais + distantes - T.H. ADENO"
79 "Linfonodos locais - T.H. ADENO"
80 "Linfonodos regionais + distantes - T.H. SCC"
81 "Linfonodos locais - T.H. SCC"
82 SUV 3.3 - T.H. SCC
83 SUV 3.3 - TODOS PACIENTES
84 PET SIMPLES - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG6)
85 PET-TC - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG3)
86 PET SIMPLES - PACIENTES ADENO
87 PET-TC - PACIENTES ADENO
88 PET-TC - PACIENTES SCC
89 PET-TC - TODOS PACIENTES
90 SUV 4.1 - TODOS PACIENTES ( apenas no ualmg1 e ualmg3)
91 SUV 1.8 - T.H. SCC
92 SUV 1.8 - TODOS PACIENTES
93 SUV 3.5 - T.H. SCC
94 SUV 3.5 - TODOS PACIENTES
95 SUV 2.0 - T.H. SCC
96 SUV 2.0 - TODOS PACIENTES
97 PET simples - t.h.scc
98 PET simples - todos pacientes
99 "Sem Informacao"

```

O grupo 21 (Linf. Loc. Cervical (+clavícula)) não necessariamente engloba clavícula, mas pode ocorrer.

```

ua5mg1n número total pacientes grupo 1 #####
ua5mg1VP mg1 verdadeiro positivo #####
ua5mg1FP mg1 falso positivo #####
ua5mg1FN mg1 falso negativo #####
ua5mg1VN mg1 verdadeiro negativo #####
ua5mg1do mg1 Doentes #####
ua5mg1ndo mg1 Nao Doentes #####
ua5mg1se mg1 Sensibilidade ###.#
ua5mg1seinf mg1 Sensibilidade Lim Inferior ###.#
ua5mg1sesup mg1 Sensibilidade Lim Superior ###.#
ua5mg1sp mg1 Especificidade ###.#
ua5mg1spinf mg1 Especificidade Lim Inferior ###.#
ua5mg1spsup mg1 Especificidade Lim Superior ###.#
ua5mg1ac mg1 Acurácia ###.#
ua5mg1acinf mg1 Acurácia Lim Inferior ###.#
ua5mg1acsup mg1 Acurácia Lim Superior ###.#

```

ua5mg1vpp mg1 Valor Preditivo Positivo ###.#
ua5mg1vpn mg1 Valor Preditivo Negativo ###.#

Preencher as variáveis acima com os dados trazidos pelo autor (apenas calcular VP, FP, FN, VN, caso possível e necessário). Os demais, preencher apenas com o informado pelo autor (N total de pacientes naquele grupo, sens, esp, acurácia, VPP e VPN). Caso não esteja presente algum dos dados, preencher com 9999 ou 999.9.

REPETIR O MESMO PROCEDIMENTO PARA OS GRUPOS 2 e 3 (ua5mg2 medida grupo 2 a ua5mg3 medida grupo 3)

ua6 Acurácia UNIDADE DE ANÁLISE 6 #

Preencher com uma das unidades de análise abaixo.

Preferencialmente, preencher unidade de análise pacientes primeiro, caso possível.

Caso o estudo tenha trazido dados para as 3 unidades de análise, priorizar paciente e lesão.

LABEL rótulo_ua5 1 Paciente 2 "Linfonodo/Lesão/Metástase" 3 "Exame/Scan"

ua6mg1 medida grupo 1 ##

Preencher com um dos grupos abaixo.

Caso não haja diferenciação entre grupos (subgrupos), utilizar apenas 01 (Total) – e não preencher os campos dos grupos 2 a 9 (passar para a próxima seção – avaliação metodológica).

CASO SEJA APRESENTADO APENAS DADOS DE UM SUBGRUPO ABAIXO (P.EX, SE TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO SÃO ADENOCARCINOMAS), PREENCHER 2 VEZES, NO GRUPO 1 COMO "TOTAL" E NO GRUPO 2 COMO "T.H. ADENOCARCINOMA". APENAS OS ESTUDOS QUE APENAS TRAZEM SEGREGADOS OS DADOS PARA OS SUBGRUPOS (SEM APRESENTAR PARA TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO) É QUE NÃO TERÃO DADOS PARA O GRUPO 01 – TOTAL PACIENTES.

LABEL rótulo_ua6mg1 (e se repete para até ua6mg3)

01 "Total pacientes" 02 "T.H. adenocarcinoma" 03 "T.H. células escamosas" 04 "T.H. outro" 05 "G.D. I/bem diferenciado" 06 "G.D. II/mod. Diferenciado" 07 "G.D. III/pouco diferenciado" 08 "G.D. IV/indiferenciado" 09 "Loc. terço superior/proximal" 10 "Loc. terço médio/medial" 11 "Loc. terço inferior/distal" 12 "Loc. GEJ" 13 "Pac. operáveis" 14 "Pac. não-operáveis" 15 "Linfonodos (geral, s/dist) " 16 "Linfonodos locais" 17 "Linfonodos regionais" 18 "Linfonodos distantes" 19 "Linfonodos locais + regionais" 20 "Linfonodos regionais + distantes" 21 "Linf. Loc. cervical (+clavicula) " 22 "Linf. Loc. leito/peri esofagiano" 23 "Linf. Loc. não adjacentes" 24 "Linf. Loc. abdominal" 25 "Linf. Loc. mediastinal (geral) " 26 "Linf. Loc. mediastinal superior" 27 "Linf. Loc. mediastinal médio" 28 "Linf. Loc. mediastinal inferior" 29 "Linf. Loc. celiaca" 30 "Linf. Loc. torácica (geral) " 31 "Linf. Loc. torácica superior" 32 "Linf. Loc. torácica média"

```

33 "Linf. Loc. torácica inferior"
34 "Linf. Loc. art. gástrica (esq.)"
35 "Linf. Loc. outra"
36 "Met. órgãos à distância (geral)"
37 "Met. hematogênicas (sistêmicas)"
38 "Met. pleurais"
38 "Met. em fígado"
39 "Met. em pulmão"
40 "Met. em osso"
41 "Met. em glândulas adrenais"
42 "Met. peritoneais"
43 "Met. em outras loc."
44 "Est. Pac. I"
45 "Est. Pac. Ia"
46 "Est. Pac. Ib"
47 "Est. Pac. II"
48 "Est. Pac. IIa"
49 "Est. Pac. IIb"
50 "Est. Pac. III"
51 "Est. Pac. IIIa"
52 "Est. Pac. IIIb"
53 "Est. Pac. IIIc"
54 "Est. Pac. IV"
55 "Est. Pac. IVa"
56 "Est. Pac. IVb"
57 "Est. Pac. outro"
58 "Est.Tum. Tx"
59 "Est.Tum. N0"
60 "Est.Tum. N1"
61 "Est.Tum. N2"
62 "Est.Tum. N+"
63 "Est.Tum. M0"
64 "Est.Tum. M1"
65 "Est.Tum. M1a"
66 "Est.Tum. M1b"
67 "Avaliação Visual"
68 "Avaliação Quantitativa"
78 "Linfonodos regionais + distantes - T.H. ADENO"
79 "Linfonodos locais - T.H. ADENO"
80 "Linfonodos regionais + distantes - T.H. SCC"
81 "Linfonodos locais - T.H. SCC"
82 SUV 3.3 - T.H. SCC
83 SUV 3.3 - TODOS PACIENTES
84 PET SIMPLES - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG6)
85 PET-TC - ESTADIO M1 (APENAS UA3MG3)
86 PET SIMPLES - PACIENTES ADENO
87 PET-TC - PACIENTES ADENO
88 PET-TC - PACIENTES SCC
89 PET-TC - TODOS PACIENTES
90 SUV 4.1 - TODOS PACIENTES ( apenas no ualmg1 e ualmg3)
91 SUV 1.8 - T.H. SCC
92 SUV 1.8 - TODOS PACIENTES
93 SUV 3.5 - T.H. SCC
94 SUV 3.5 - TODOS PACIENTES
95 SUV 2.0 - T.H. SCC
96 SUV 2.0 - TODOS PACIENTES
97 PET simples - t.h.scc
98 PET simples - todos pacientes
99 "Sem Informacao"

```

O grupo 21 (Linf. Loc. Cervical (+clavícula)) não necessariamente engloba clavícula, mas pode ocorrer.

```

ua6mg1n número total pacientes grupo 1 #####
ua6mg1VP mg1 verdadeiro positivo #####
ua6mg1FP mg1 falso positivo #####
ua6mg1FN mg1 falso negativo #####
ua6mg1VN mg1 verdadeiro negativo #####
ua6mg1do mg1 Doentes #####
ua6mg1ndo mg1 Nao Doentes #####
ua6mg1se mg1 Sensibilidade ###.#
ua6mg1seinf mg1 Sensibilidade Lim Inferior ###.#

```

ua6mg1sesup mg1 Sensibilidade Lim Superior ###.#
ua6mg1sp mg1 Especificidade ###.#
ua6mg1spinf mg1 Especificidade Lim Inferior ###.#
ua6mg1spsup mg1 Especificidade Lim Superior ###.#
ua6mg1ac mg1 Acurácia ###.#
ua6mg1acinf mg1 Acurácia Lim Inferior ###.#
ua6mg1acsup mg1 Acurácia Lim Superior ###.#
ua6mg1vpp mg1 Valor Preditivo Positivo ###.#
ua6mg1vpn mg1 Valor Preditivo Negativo ###.#

Preencher as variáveis acima com os dados trazidos pelo autor (apenas calcular VP, FP, FN, VN, caso possível e necessário). Os demais, preencher apenas com o informado pelo autor (N total de pacientes naquele grupo, sens, esp, acurácia, VPP e VPN). Caso não esteja presente algum dos dados, preencher com 9999 ou 999.9.

REPETIR O MESMO PROCEDIMENTO PARA OS GRUPOS 2 e 3 (**ua6mg2** medida grupo 2 a **ua6mg3** medida grupo 3)

APÊNDICE D — Instrutivo utilizado para aplicação de formulário para Avaliação de Qualidade Metodológica baseado no QUADAS 2

q. Qualidade metodológica (Critérios Quadas 2)

ALGUMAS DAS PERGUNTAS NO FORMULÁRIO EPIDATA APARECEM ABREVIADAS, DE MODO A PERMITIR APARECER TODA A PERGUNTA. NÃO FOI REALIZADA NENHUMA MODIFICAÇÃO QUE ALTERASSE O SENTIDO DA PERGUNTA.

TI = TESTE ÍNDICE E PR = PADRÃO DE REFERÊNCIA

O instrumento QUADAS 2 “consiste em quatro domínios-chave que cobrem: seleção de pacientes, o teste de índice, o padrão de referência e o fluxo de pacientes através do estudo e de tempo do (s) teste (s) de índice e padrão de referência (“fluxo e tempo”).

A primeira parte de cada domínio diz respeito ao viés e compreende três seções: 1) informações usadas para apoiar o julgamento de risco de viés, 2) perguntas de sinalização e 3) julgamento de risco de viés.”.

As perguntas abertas têm o objetivo de maior transparência da classificação, e facilitar a discussão dos revisores.

As perguntas de sinalização têm o objetivo de auxiliar os julgamentos, e possuem como respostas possíveis “sim”, “não” ou “não está claro”, e são redigidas de forma que “sim” indica baixo risco de viés.

“O julgamento do risco de viés tem como respostas possíveis “baixo”, “alto” ou “não está claro”. Se todas as perguntas de sinalização para um domínio forem respondidas “sim”, o risco de viés pode ser considerado “baixo”. Se qualquer pergunta de sinalização for respondida “não”, isso sinaliza o potencial de viés. A categoria “imprecisa” deve ser usada somente quando dados insuficientes são relatados de modo a permitir um julgamento.”

As partes dos domínios relacionadas à aplicabilidade são estruturadas de maneira semelhante às seções sobre viés, mas não incluem perguntas de sinalização. Os revisores devem avaliar sua preocupação em relação ao estudo não corresponder à pergunta de revisão, e as possíveis respostas são “baixa”, “alta” ou “não clara”. Novamente, a categoria “pouco clara” deve ser usada somente quando dados insuficientes são relatados.

d1 DOMÍNIO 1 - SELEÇÃO DE PACIENTES

“Um estudo deve idealmente inscrever todos os pacientes elegíveis, todos consecutivos ou uma amostra aleatória deles, com suspeita de doença - caso contrário, há potencial para viés. Estudos que fazem exclusões inadequadas, por exemplo excluindo pacientes “difíceis de diagnosticar”, pode resultar em estimativas excessivamente otimistas de acurácia diagnóstica. Da mesma forma, estudos que recrutaram pacientes sabidamente com a doença conhecida e um grupo controle sem a condição podem sobrestimar a precisão do diagnóstico. A exclusão de pacientes com “red flags” para a doença, que poderiam ser mais fáceis de diagnosticar, pode levar a uma subestimação da precisão do diagnóstico. ”

d1a Risco de viés

d1a1a Métodos de seleção de pacientes <A >

d1a1b cont métodos <A >

As duas variáveis acima (d1a1a e d1a1b) são a mesma, no fundo foram separadas em 2 apenas para permitir o preenchimento.

d1a2 Foi uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes inscritos? #

LABEL rótulo_d1a2

1 Sim

2 Não

3 “Não está claro”

d1a3 Foi evitado um desenho de estudo de caso-controle? #

LABEL rótulo_d1a3
 1 Sim
 2 Não
 3 “Não está claro”

d1a4 O estudo evitou exclusões inadequadas? #

LABEL rótulo_d1a4
 1 Sim
 2 Não
 3 “Não está claro”

d1a5 A seleção de pacientes pode ter introduzido viés? #

LABEL rótulo_d1a5
 1 Baixo
 2 Alto
 3 “Não está claro”

d1b Preocupações relativas à aplicabilidade

d1b1a Descreva os pacientes incluídos <A >

d1b1b cont Descrição pacientes <A >

As duas variáveis acima (d1B1a e d1B1b) são a mesma, no fundo foram separadas em 2 apenas para permitir o preenchimento.

d1b2 Existe preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à pergunta de revisão? #

“Pode haver preocupações quanto à aplicabilidade se os pacientes incluídos no estudo diferirem, em comparação com aqueles visados pela questão de revisão, em termos de gravidade da doença, características demográficas, presença de diagnóstico diferencial ou co-morbilidade, local do estudo e protocolos de teste prévios. Por exemplo, tumores maiores são mais facilmente detectados em exames de imagem do que os menores, e infartos do miocárdio maiores levam a níveis mais altos de enzimas cardíacas do que pequenos infartos, tornando-os mais fáceis de detectar e aumentando as estimativas de sensibilidade.”

LABEL rótulo_d1b2
 1 Baixa
 2 Alta
 3 “Não está claro”

d2 DOMÍNIO 2 - TESTE(S) ÍNDICE(S)

d2a Risco de viés

d2a1a Descreva o teste índice e como ele foi conduzido e interpretado <A >

d2a1b cont Descrição teste indice <A >

As duas variáveis acima (d2a1a e d2a1b) são a mesma, no fundo foram separadas em 2 apenas para permitir o preenchimento.

d2a2 Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência? #

“Este item é semelhante ao cegamento em estudos de intervenção. A interpretação dos resultados do teste índice pode ser influenciada pelo conhecimento do padrão de referência. O potencial de viés está relacionado à subjetividade da interpretação do teste índice e à ordem em que os testes são realizados. Se o teste índice for sempre conduzido e interpretado antes do padrão de referência, este item pode ser classificado como “sim”.”

LABEL rótulo_d2a2
1 Sim
2 Não
3 “Não está claro”

d2a3 Se foi usado um ponto de corte (limiar), ele foi pré-determinado? #

“A seleção do ponto de corte (limiar) do teste para otimizar a sua sensibilidade e/ou especificidade pode levar a sobrestimativas do desempenho do teste, o que provavelmente será pior em uma amostra independente de pacientes nos quais o mesmo limiar é usado.”

LABEL rótulo_d2a3
1 Sim
2 Não
3 “Não está claro”

d2a4 A condução ou interpretação do teste índice podem ter introduzido viés? #

LABEL rótulo_d2a4
1 Baixo
2 Alto
3 “Não está claro”

d2b Preocupações relativas à aplicabilidade

d2b1 Existe preocupação de que o teste índice, sua condução ou interpretação difiram da pergunta de revisão? #

“Variações na tecnologia do teste, sua execução ou interpretação podem afetar as estimativas de sua acurácia diagnóstica. Se o método do teste índice variarem dos especificados na questão de revisão, pode haver preocupações quanto à aplicabilidade (p.ex. uma frequência mais alta de transdutor de ultrassom mostrou melhorar a sensibilidade na avaliação de pacientes com trauma abdominal).”

LABEL rótulo_d2b1
1 Baixa
2 Alta
3 “Não está claro”

d3 DOMÍNIO 3 – PADRÃO DE REFERÊNCIA

d3a Risco de viés

d3a1a Descreva o padrão de referência e como ele foi conduzido e interpretado <A >

d3a1b cont Descrição padrao referênci <A >

As duas variáveis acima (d3b1a e d3b1b) são a mesma, no fundo foram separadas em 2 apenas para permitir o preenchimento.

d3a2 É provável que o padrão de referência classifique corretamente a condição alvo? #

“As estimativas da acurácia do teste baseiam-se na suposição de que o padrão de referência tem sensibilidade de 100%, e que diferenças específicas entre o padrão de referência e o teste índice são consideradas resultantes de classificação incorreta pelo teste índice.”

LABEL rótulo_d3a2
1 Sim

2 Não 3 “Não está claro”

d3a3 Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice? #

“Este item é semelhante à pergunta de sinalização relacionada à interpretação do teste de índice” (variável d2a2). “O potencial de viés está relacionado à potencial influência do conhecimento prévio sobre a interpretação do padrão de referência.”

LABEL rótulo_d3a3 1 Sim 2 Não 3 “Não está claro”

d3a4 O padrão de referência, sua condução ou interpretação podem ter introduzido viés? #

LABEL rótulo_d3a4 1 Baixo 2 Alto 3 “Não está claro”
--

d3b Preocupações relativas à aplicabilidade

d3b1 Existe preocupação de que a condição alvo, como definida pelo padrão de referência, não corresponda à pergunta de revisão? #

“O padrão de referência pode se encontrar livre de viés, mas a condição (doença) que ele define pode diferir da condição (doença) especificada na pergunta de revisão (p.ex., ao definir infecção do trato urinário, o padrão de referência é geralmente baseado em cultura da amostra, mas o limiar acima do qual um resultado é considerado positivo pode variar).”

LABEL rótulo_d3b1 1 Baixa 2 Alta 3 “Não está claro”
--

d4 DOMÍNIO 4 – FLUXO E MOMENTO

d4a Risco de viés

d4a1 Descreva quaisquer pacientes que não receberam o(s) teste(s) índice e/ou padrão de referência ou que foram excluídos da tabela 2x2 <A >

d4a1b cont Descrição pacientes sem testes <A >

As duas variáveis acima (d4a1a e d4a1b) são a mesma, no fundo foram separadas em 2 apenas para permitir o preenchimento.

d4a2 Descreva o intervalo de tempo e quaisquer intervenções realizadas entre o(s) teste(s) índice e o padrão de referência <A >

d4a2b cont Descrição intervalo tempo <A >

As duas variáveis acima (d4a2a e d4a2b) são a mesma, no fundo foram separadas em 2 apenas para permitir o preenchimento.

d4a3 Houve um intervalo de tempo apropriado entre a realização do(s) teste(s) índice e do padrão de referência? #

“Idealmente, os resultados do teste índice e do padrão de referência são coletados nos mesmos pacientes ao mesmo tempo. Se há um atraso ou o tratamento é iniciado entre a realização do teste de

índice e do padrão de referência, pode ocorrer uma classificação incorreta devido à recuperação ou deterioração da doença. O intervalo de tempo que leva a um alto risco de viés varia entre as condições e doenças. Um atraso de alguns dias pode não ser um problema para condições crônicas, enquanto para doenças infecciosas agudas um pequeno atraso pode ser importante. Por outro lado, quando o padrão de referência envolve acompanhamento, um período mínimo de acompanhamento pode ser necessário para avaliar a presença ou ausência da doença.

Por exemplo, para a avaliação da ressonância magnética no diagnóstico precoce da esclerose múltipla, é necessário um período mínimo de acompanhamento de cerca de 10 anos para ter certeza de que todos os pacientes que cumprirão os critérios diagnósticos para esclerose múltipla o terão feito.”

LABEL rótulo_d4a3

- 1 Sim
- 2 Não
- 3 “Não está claro”

d4a4 Todos os pacientes receberam um padrão de referência? #

LABEL rótulo_d4a4

- 1 Sim
- 2 Não
- 3 “Não está claro”

d4a5 Os pacientes receberam o mesmo padrão de referência? #

“O viés de verificação ocorre quando nem todo o grupo do estudo recebe confirmação do diagnóstico pelo mesmo padrão de referência. Se os resultados do teste índice influenciam a decisão de se realizar o padrão de referência ou qual padrão de referência é usado, a acurácia diagnóstica estimada pode estar enviesada.

Por exemplo, um estudo avaliando a precisão do teste D-dímero para o diagnóstico de embolia pulmonar realizou cintilografias de perfusão ventilatória (padrão de referência 1) naqueles com resultados positivos e realizou acompanhamento para determinar se os com resultado negativo tinham embolia pulmonar (padrão de referência 2). Isso pode resultar na classificação errônea de alguns dos falsos negativos como verdadeiros negativos, já que alguns pacientes tiveram embolia pulmonar, mas tiveram resultado negativo no teste índice e, passaram despercebidos pelo acompanhamento clínico e, portanto, sendo classificados como não apresentando embolia pulmonar. Este erro de classificação superestimar a sensibilidade e a especificidade.”

LABEL rótulo_d4a5

- 1 Sim
- 2 Não
- 3 “Não está claro”

d4a6 Todos os pacientes foram incluídos na análise? #

“Todos os pacientes que foram recrutados para o estudo devem ser incluídos na análise. Existe um potencial de viés se o número de pacientes inscritos diferir do número de pacientes incluídos na tabela de resultados 2x2, por exemplo, porque os pacientes perdidos no acompanhamento diferem sistematicamente daqueles que permanecem.”

LABEL rótulo_d4a6

- 1 Sim
- 2 Não
- 3 “Não está claro”

d4a7 O fluxo de pacientes pode ter introduzido viés? #

LABEL rótulo_d1a5

- 1 Baixo
- 2 Alto
- 3 “Não está claro”

APÊNDICE E — Estudos excluídos na etapa de avaliação de texto completo, e principais motivos de exclusão

Autor	Ano de Publicação	Número de identificação na pesquisa	Número Endnote	Motivo de exclusão
Adams et al.	2014	1636	18	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Aigner et al.	2011	1022	29	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Aigner et al.	2010	1025	28	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Altini et al.	2016	1585	43	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Attia et al.	2011	1034	67	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Bar-Shalom et al.	2005	744	90	(11) Estudos com pacientes submetidos a qualquer terapia prévia ao exame
Brendle et al.	2013	1449	147	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Buchmann et al.	2006	180	161	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de contingência 2x2
Cervino et al.	2015	1145	197	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Davee et al.	2017	1657	1667	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Davee et al.	2017	1658	1668	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Doma et al.	2015	1118	324	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Dong et al.	2013	977	327	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Evangelista et al.	2013	1091	367	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Evangelista et al.	2015	1116	366	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Feyen et al.	2012	1406	387	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Fiore et al.	2006	172	395	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de

Autor	Ano de Publicação	Número de identificação na pesquisa	Número Endnote	Motivo de exclusão
				contingência 2x2
Fischer et al.	2011	926	397	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Genc et al.	2016	544	444	(07) Estudos que não avaliam o estadiamento inicial da doença
Ghanem et al.	2007	1164	447	(08) Estudos com PET abordando doença diferente de câncer de esôfago
Giganti et al.	2016	1589	450	(18) Estudos avaliavam apenas a doença localmente (<i>status T</i>)
Gillies et al.	2011	316	454	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Hocazade et al.	2015	521	557	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Huang et al.	2017	1693	1704	(18) Estudos avaliavam apenas a doença localmente (<i>status T</i>)
Iizuka et al.	2014	1110	603	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Imperiale et al.	2011	1367	605	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Ishihara et al.	2013	1094	610	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Itoh et al.	2014	1102	616	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Jager et al.	2001	90	626	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de contingência 2x2
Kajiyama et al.	2006	835	659	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Kamel et al.	2004	712	664	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Karashima et al.	2010	1024	676	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Kato et al.	2002	608	681	(16) Estudo duplicado sobre mesmas amostras de pacientes;
Kato et al.	2005	756	683	(17) Outro motivo
Keswani et al.	2009	897	704	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Kim et al.	2013	984	714	(08) Estudos com PET abordando doença diferente de câncer de esôfago
Kneist et al.	2004	701	744	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de contingência 2x2
Kommata et al.	2012	1060	758	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines

Autor	Ano de Publicação	Número de identificação na pesquisa	Número Endnote	Motivo de exclusão
Li et al.	2014	1635	852	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Luketish et al.	1999	69	892	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de contingência 2x2
Meltzer et al.	2000	77	958	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de contingência 2x2
Meyers et al.	2007	846	965	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de contingência 2x2
Mirza et al.	2015	1113	975	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Mirza et al.	2016	1641	1647	(08) Estudos com PET abordando doença diferente de câncer de esôfago
Miyata et al.	2008	220	977	(18) Estudos avaliavam apenas a doença localmente (<i>status T</i>)
Moon et al.	2014	451	994	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de contingência 2x2
O'farrell et al.	2013	1491	1047	(17) Outro motivo
Omloo et al.	2009	253	1063	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de contingência 2x2
Panareo et al.	2015	1117	1095	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Pfau et al.	2007	849	1126	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Rasanen et al.	2003	725	1174	(16) Estudo duplicado sobre mesmas amostras de pacientes
Reiner et al.	2011	1360	1183	(08) Estudos com PET abordando doença diferente de câncer de esôfago
Roedl et al.	2008	889	1204	(07) Estudos que não avaliam o estadiamento inicial da doença
Roedl et al.	2008	1204	1200	(07) Estudos que não avaliam o estadiamento inicial da doença
Sasaki et al.	2012	1052	1234	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Shah et al.	2017	1700	1712	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Shan et al.	2015	1529	1276	(17) Outro motivo (PET utilizada como padrão-ouro)
Shimodaira et al.	2017	1677	1687	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Shin et al.	2014	447	1294	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de

Autor	Ano de Publicação	Número de identificação na pesquisa	Número Endnote	Motivo de exclusão
				contingência 2x2
Smyth et al.	2012	966	1324	(08) Estudos com PET abordando doença diferente de câncer de esôfago
Sohda et al.	2010	921	1326	(16) Estudo duplicado sobre mesmas amostras de pacientes
Stahl et al.	2005	159	1342	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Sun et al.	2010	1318	1362	(08) Estudos com PET abordando doença diferente de câncer de esôfago
Sun et al.	2013	1424	1359	(18) Estudos avaliavam apenas a doença localmente (<i>status T</i>)
van Westreenen et al.	2007	204	1473	(15) Estudos com informações insuficientes, que não permite reconstruir as tabelas de contingência 2x2
van Westreenen et al.	2003	724	1471	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Vomackova et al.	2015	491	1500	(06) Estudos que não se refiram a acurácia ou desempenho diagnóstico
Yano et al.	2012	1054	1580	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Zhai et al.	2014	1106	1614	(04) Editoriais; cartas; comentários; resumos de conferência; estudos de casos, revisões, guidelines
Zhang et al.	2009	1292	1615	(01) Não possui texto completo
Zhang et al.	2009	1305	1618	(01) Não possui texto completo

REFERÊNCIAS

- ADAMS, H. L.; JAUNOO, S. S. Clinical significance of incidental findings on staging positron emission tomography for oesophagogastric malignancies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, v. 96, n. 3, p. 207-210, 2014.
- AIGNER, C. et al. The value of PET scan in the clinical N staging of locally advanced oesophageal cancer. *Diseases of the Esophagus*, v. 23, p. 45A, 2010.
- _____. The value of PET scan in the clinical N staging of locally advanced oesophageal cancer. *European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca*, v. 43, p. 31-32, 2011.
- ALTINI, C. et al. Whole body 18F-FDG PET/CT and CECT in comparison for the evaluation of patients with esophageal carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 43, n. 1, p. S301, 2016.
- ATTIA, A. et al. The utility of 11C-choline positron emission tomography computerized tomography (PET-CT) for staging locally advanced esophageal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 81, n. 2, p. S314, 2011.
- BAR-SHALOM, R. et al. The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of oesophageal cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 32, n. 8, p. 918-924, 2005.
- BRENDLE, C. B. et al. Is there any additional benefit of contrast-enhanced CT as part of routine PET/CT protocols for the differentiation of suspicious incidental gastrointestinal 2-Deoxy-18F-FDG uptake? *Korean Journal of Radiology*, v. 14, n. 6, p. 951-959, 2013.
- BUCHMANN, I. et al. FDG-PET in the initial staging of squamous cell oesophageal carcinoma. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*, v. 45, n. 6, p. 235-41, 2006.
- CERVINO, A. R. et al. A prospective trial for the evaluation of esophageal cancer patients: Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) vs. Contrast enhancement (C.E.) CT vs. FDG PET/C.E.CT. *Clinical and Translational Imaging*, v. 3, p. S68, 2015.
- DAVEE, T. et al. Does the accuracy of regional lymph node staging vary between esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma? *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 85, n. 5, p. AB477, 2017.
- _____. Does histologic grade of esophageal cancer impact the accuracy of diagnostic staging modalities? *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 85, n. 5, p. AB477-AB478, 2017.
- DOMA, A. et al. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET/CT and contrast enhanced CT in patients with esophageal cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 56, 2015.
- DONG, X. et al. Three-dimensional positron emission tomography image texture analysis of esophageal squamous cell carcinoma: Relationship between tumor 18F-fluorodeoxyglucose uptake heterogeneity, maximum standardized uptake value, and tumor stage. *Nuclear Medicine Communications*, v. 34, n. 1, p. 40-46, 2013.
- EVANGELISTA, L. et al. A prospective trial for the evaluation of esophageal cancer patients: FDG PET/CT vs. c.e.CT vs. FDG PET/c.e.CT. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 56, 2015.
- _____. A prospective trial for the evaluation of esophageal cancer patients: Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) vs. contrast enhancement (c.e.)CT vs. FDG PET/c.e.CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 40, p. S129, 2013.
- FEYEN, O. et al. EDIM-TKTL1 blood test: A noninvasive method to detect upregulated glucose metabolism in patients with malignancies. *Future Oncology*, v. 8, n. 10, p. 1349-1359, 2012.
- FIORE, D. et al. Multimodal imaging of esophagus and cardia cancer before and after treatment. *La Radiologia medica*, v. 111, n. 6, p. 804-17, 2006. ISSN 0033-8362.
- FISCHER, M. A. et al. Diagnostic accuracy of whole-body MRI/DWI image fusion for detection of malignant tumours: A comparison with PET/CT. *European Radiology*, v. 21, n. 2, p. 246-255, 2011.
- GENC, B. et al. The Comparison of Computed Tomography Perfusion, Contrast-Enhanced Computed Tomography and Positron-Emission Tomography/Computed Tomography for the Detection of Primary

Esophageal Carcinoma. Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre, v. 25, n. 3, p. 254-9, 2016.

GHANEM, N. A. et al. MRI and 18FDG-PET in the assessment of bone marrow infiltration of the spine in cancer patients. *European Spine Journal*, v. 16, n. 11, p. 1907-1912, 2007.

GIGANTI, F. et al. Prospective comparison of MR with diffusion-weighted imaging, endoscopic ultrasound, MDCT and positron emission tomography-CT in the pre-operative staging of oesophageal cancer: Results from a pilot study. *British Journal of Radiology*, v. 89, n. 1068, 2016.

GILLIES, R. S. et al. Additional benefit of 18F-fluorodeoxyglucose integrated positron emission tomography/computed tomography in the staging of oesophageal cancer. *European Radiology*, v. 21, n. 2, p. 274-80, 2011.

HOCZADE, C. et al. Concordance of positron emission tomography and computed tomography in patients with locally advanced gastric and esophageal cancer. *Annals of Nuclear Medicine*, v. 29, n. 7, p. 621-6, 2015.

HUANG, Y. C. et al. FDG PET using SUVmax for preoperative T-staging of esophageal squamous cell carcinoma with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *BMC medical imaging*, v. 17, n. 1, p. 1, 2017.

IIZUKA, T. et al. Diagnostic accuracy of clinical T1B(SM) and N0. *Diseases of the Esophagus*, v. 27, p. 56A, 2014.

IMPERIALE, A. et al. Does the association of 18F-FDG uptake intensity and lesion topography reveal histological phenotype and tumor differentiation in esophageal cancer? *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, v. 14, n. 3, p. 239-242, 2011.

ISHIHARA, M. et al. Additional value of MDCT over F-18 FDG-PET/CT in assessment of lymph nodes metastases in patients with esophageal carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 40, p. S467, 2013.

ITOH, K. et al. Qualitative and quantitative analysis of F-18 FDG PET/CT scan for staging of esophageal cancer in 1,486 patients in a single institution. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 41, p. S232, 2014.

JAGER, P. L. et al. Carbon-11 choline or FDG-PET for staging of oesophageal cancer? *European journal of nuclear medicine*, v. 28, n. 12, p. 1845-9, 2001.

KAJIYAMA, Y. et al. Size analysis of lymph node metastasis in esophageal cancer: Diameter distribution and assessment of accuracy of preoperative diagnosis. *Esophagus*, v. 3, n. 4, p. 189-195, 2006.

KAMEL, E. M. et al. Significance of incidental 18F-FDG accumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathologic results. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 45, n. 11, p. 1804-1810, 2004.

KARASHIMA, R. et al. Advantages of positron emission tomography/computed tomography in preoperative lymph node assessment of esophageal cancer. *Diseases of the Esophagus*, v. 23, p. 27A, 2010.

KATO, H. et al. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer*, v. 94, n. 4, p. 921-928, 2002.

_____. Comparison between whole-body positron emission tomography and bone scintigraphy in evaluating bony metastases of esophageal carcinomas. *Anticancer Research*, v. 25, n. 6 C, p. 4439-4444, 2005.

KESWANI, R. N. et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 69, n. 7, p. 1210-1217, 2009.

KIM, J. W. et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT and CT/MRI with histopathologic correlation in patients undergoing central compartment neck dissection for squamous cell carcinoma of the larynx, hypopharynx, and esophagus. *Oral Oncology*, v. 49, n. 5, p. 449-453, 2013.

KNEIST, W. et al. Prospective evaluation of positron emission tomography in the preoperative staging of esophageal carcinoma. *Archives of Surgery*, v. 139, n. 10, p. 1043-1049, 2004.

- KOMMATA, S. et al. Clinical efficiency of FDG-PET in patients with Oesophageal Carcinoma. Explorative analysis of retrospective data of 81 patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 39, p. S402, 2012.
- LI, Y. M. et al. Pre-treatment metabolic tumor volume and total lesion glycolysis are useful prognostic factors for esophageal squamous cell cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 15, n. 3, p. 1369-1373, 2014.
- LUKETICH, J. D. et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *The Annals of thoracic surgery*, v. 68, n. 4, p. 1133-7, 1999.
- MELTZER, C. C. et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clinical Nuclear Medicine*, v. 25, n. 11, p. 882-7, 2000.
- MEYERS, B. F. et al. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 133, n. 3, p. 738-745.e1, 2007.
- MIRZA, A.; GALLOWAY, S. Laparoscopy, computerised tomography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of gastric and gastro-oesophageal junction cancers. *Surgical endoscopy, Germany*, v. 30, n. 7, p. 2690-6, 2016. 0930-2794.
- MIRZA, A.; WELCH, I.; GALLOWAY, S. Laparoscopy, computerised tomography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography role in the management of gastric and gastroesophageal cancer. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, v. 29, p. S351, 2015.
- MIYATA, H. et al. Evaluation of clinical significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in superficial squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, v. 21, n. 2, p. 144-50, 2008.
- MOON, S. H. et al. Prediction of occult lymph node metastasis by metabolic parameters in patients with clinically N0 esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 55, n. 5, p. 743-8, 2014.
- O'FARRELL, N. J. et al. Appraisal of staging endoscopic ultrasonography in a modern high-volume esophageal program. *World Journal of Surgery*, v. 37, n. 7, p. 1666-1672, 2013.
- OMLOO, J. M. T. et al. Additional value of external ultrasonography of the neck after CT and PET scanning in the preoperative assessment of patients with esophageal cancer. *Digestive Surgery*, v. 26, n. 1, p. 43-9, 2009.
- PANAREO, S. et al. Comparison between fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT (PET) and contrast enhancement Computed Tomography (ceCT) for staging in esophageal cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 56, 2015.
- PFAU, P. R. et al. The role and clinical value of EUS in a multimodality esophageal carcinoma staging program with CT and positron emission tomography. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 65, n. 3, p. 377-384, 2007.
- RÄSÄNEN, J. V. et al. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Annals of Surgical Oncology*, v. 10, n. 8, p. 954-960, 2003.
- REINER, C. S. et al. Molecular Imaging of Malignant Tumor Metabolism. Whole-Body Image Fusion of DWI/CT vs. PET/CT. *Academic Radiology*, v. 18, n. 8, p. 940-946, 2011.
- ROEDL, J. B. et al. Visual PET/CT scoring for nonspecific 18F-FDG uptake in the differentiation of early malignant and benign esophageal lesions. *American Journal of Roentgenology*, v. 191, n. 2, p. 515-521, 2008.
- _____. Tumour length measured on PET-CT predicts the most appropriate stage-dependent therapeutic approach in oesophageal cancer. *European Radiology*, v. 18, n. 12, p. 2833-2840, 2008.
- SASAKI, K. et al. Comparative evaluation of endoscopic ultrasonography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for preoperative diagnosis of

metastatic lymph nodes in esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the Esophagus*, v. 25, p. 146A, 2012.

SHAH, U.; KISHORE, N.; DAYAL, N. EBUS TBNA for clarification of pet positive FDG avid intrathoracic lymph nodes in a tuberculosis endemic setting. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 195, n. (Shah U., dr_umangshah@yahoo.co.in; Kishore N.; Dayal N.) Max Superspeciality Hospital, New Delhi, India, 2017.

SHAN, H. B. et al. Application of endobronchial ultrasonography for the preoperative detecting recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis of esophageal cancer. *PLoS ONE*, v. 10, n. 9, 2015.

SHIMODAIRA, Y. et al. Utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of regional lymph nodes that are proximal to and far from the primary distal esophageal carcinoma. *Oncotarget*, v. 8, n. 45, p. 79356-79365, 2017.

SHIN, S. et al. Clinical stage T1-T2N0M0 oesophageal cancer: accuracy of clinical staging and predictive factors for lymph node metastasis. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, v. 46, n. 2, p. 274-279, 2014.

SMYTH, E. et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[18F] fluoro- D -glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*, v. 118, n. 22, p. 5481-5488, 2012.

SOHDA, M. et al. 18F-FAMT-PET is useful for the diagnosis of lymph node metastasis in operable esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, v. 17, n. 12, p. 3181-3186, 2010.

STAHL, A. et al. FDG PET and CT in locally advanced adenocarcinomas of the distal oesophagus. Clinical relevance of a discordant PET finding. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*, v. 44, n. 6, p. 249-6, 2005.

SUN, G. et al. Utility of baseline positron emission tomography with computed tomography for predicting endoscopic resectability and survival outcomes in patients with early esophageal adenocarcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, v. 28, n. 6, p. 975-981, 2013.

SUN, L. et al. Multiple primary malignant tumors of upper gastrointestinal tract: A novel role of 18F-FDG PET/CT. *World Journal of Gastroenterology*, v. 16, n. 31, p. 3964-3969, 2010.

VAN WESTREENEN, H. L. et al. Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Annals of Surgical Oncology*, v. 10, n. 9, p. 1100-1105, 2003.

_____. Limited additional value of positron emission tomography in staging oesophageal cancer. *The British journal of surgery*, v. 94, n. 12, p. 1515-20, 2007.

VOMACKOVA, K. et al. The benefit of PET/CT in the diagnosis and treatment of esophageal cancer. *Rozhledy v chirurgii: mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*, v. 94, n. 1, p. 8-16, 2015.

YANO, M. et al. Preoperative staging of clinically nodenegative esophageal cancer by the combination of 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT). *Diseases of the Esophagus*, v. 25, p. 148A, 2012.

ZHAI, Y. et al. Is 18F-FDG PET/CT useful for selecting right candidates for endoscopic resection among patients with superficial esophageal squamous cell carcinomas? *American Journal of Gastroenterology*, v. 109, p. S22, 2014.

ZHANG, D. Q.; FANG, N.; CUI, X. J. Applications of 18F-FDG PET/CT in staging of esophageal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, v. 16, n. 22, p. 1808-1810, 2009.

ZHANG, J. D. et al. Positron emission tomography for diagnosis and staging of advanced esophagus carcinoma. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, v. 16, n. 23, p. 1875-1877, 2009.

APÊNDICE F — Agências / sociedades médicas / organizações onde foram pesquisados protocolos clínicos

Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ

AGA

American College of Chest Physicians

American College of Gastroenterology

American College of Radiology

American Gastroenterological Association Institute

American Society for Gastrointestinal Endoscopy - ASGE

American Society for Radiation Oncology

American Society of Clinical Oncology - ASCO

American Thoracic Society

Associação Médica Brasileira – Projeto Diretrizes

Basque Office for Health Technology Assessment - OSTEBA (ES)

Belgian Federal Health Care Knowledge Centre

British Columbia Cancer Agency

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH

Cancer Care Ontario, Program in Evidence-Based Care (PEBC)

Cancer Control Alberta

Cancer Council Australia - CCA (AU)

Comprehensive Cancer Organisation, the Netherlands - IKNL (NL)

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC - <http://conitec.gov.br/>

European Association of Nuclear Medicine - EANM - <http://www.eanm.org/>

European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC - <http://www.eortc.org/>

European Society for Medical Oncology – ESMO - <http://www.esmo.org/>

European Society of Gastrointestinal Endoscopy - ESGE

European Society of Thoracic Surgeons - ESTS - <http://www.ests.org/>

French National Authority for Health, French National Cancer Institute - HAS (FR)

Government of Western Australia

Guidelines international Network

Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG (DE)

Institute for Clinical Systems Improvement

International Society for Oral Oncology

Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)

National Guideline Alliance -> direciona para o NICE

National Guideline Centre

National Institute for Health and Care Excellence - NICE (UK)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Neo Zealand Guideline Group

Organização Panamericana de Gastroenterologia - OPGE

Program in Evidence-based Care (Ontario, Canada)

Regional Health and Social Care Agency Emilia Romagna - RER Assr (IT)

Royal College of Radiologists

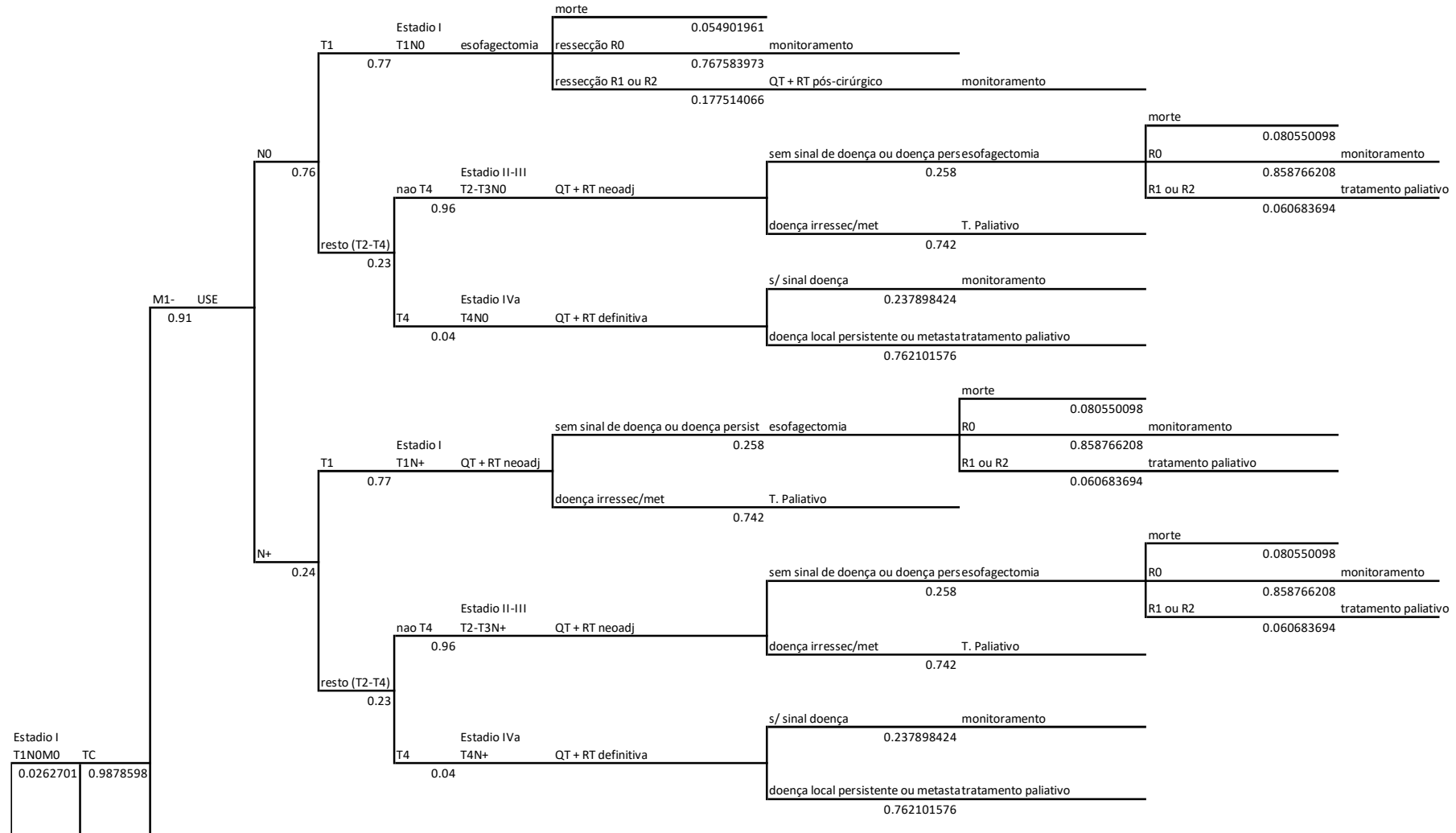
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN

Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons - SAGES

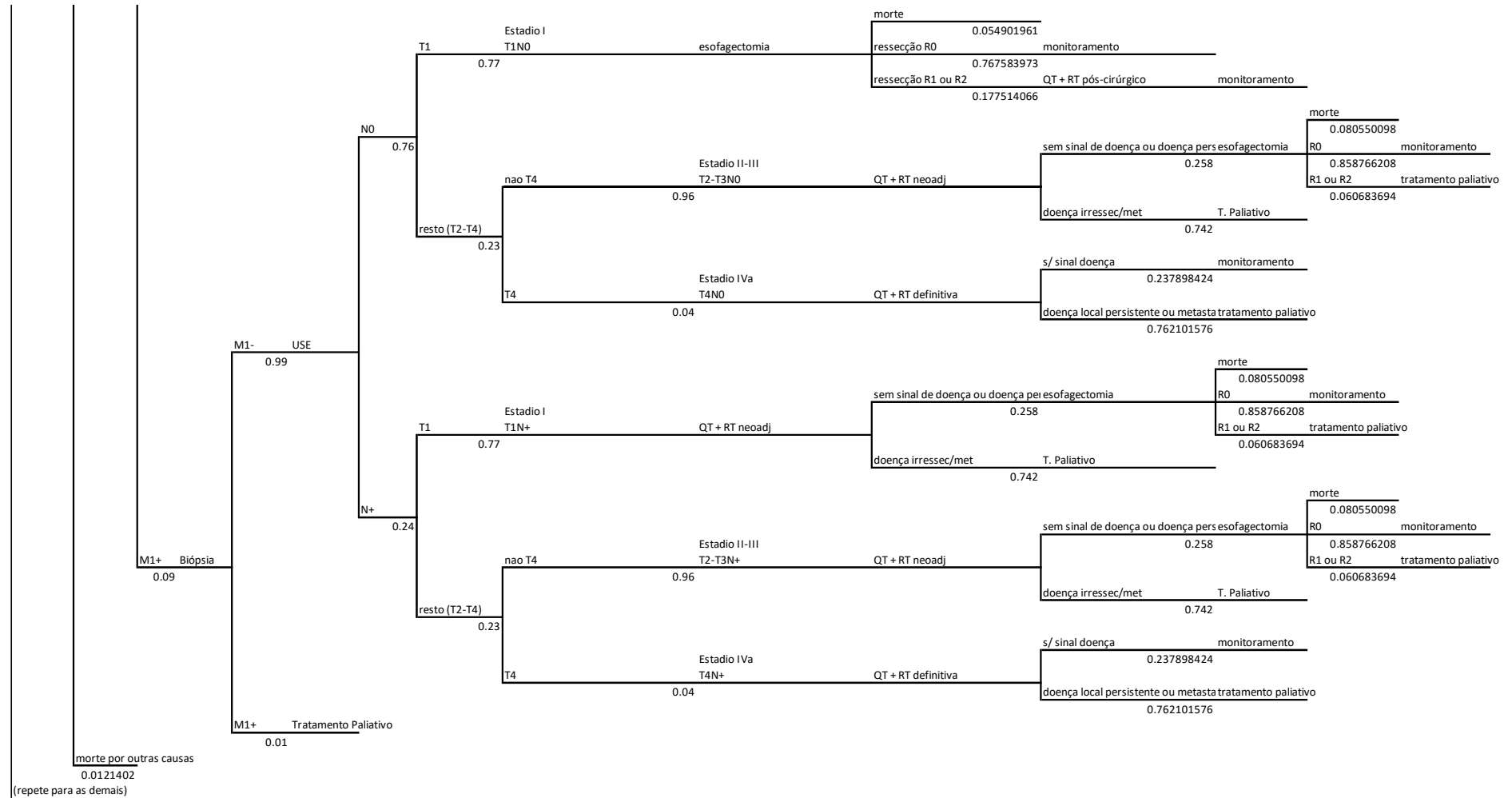
Society of Thoracic Surgeons

United European Gastroenterology

APÊNDICE G — Estrutura da árvore de decisão – estratégia convencional de manejo dos pacientes recém diagnosticados com câncer de esôfago, baseada em TC

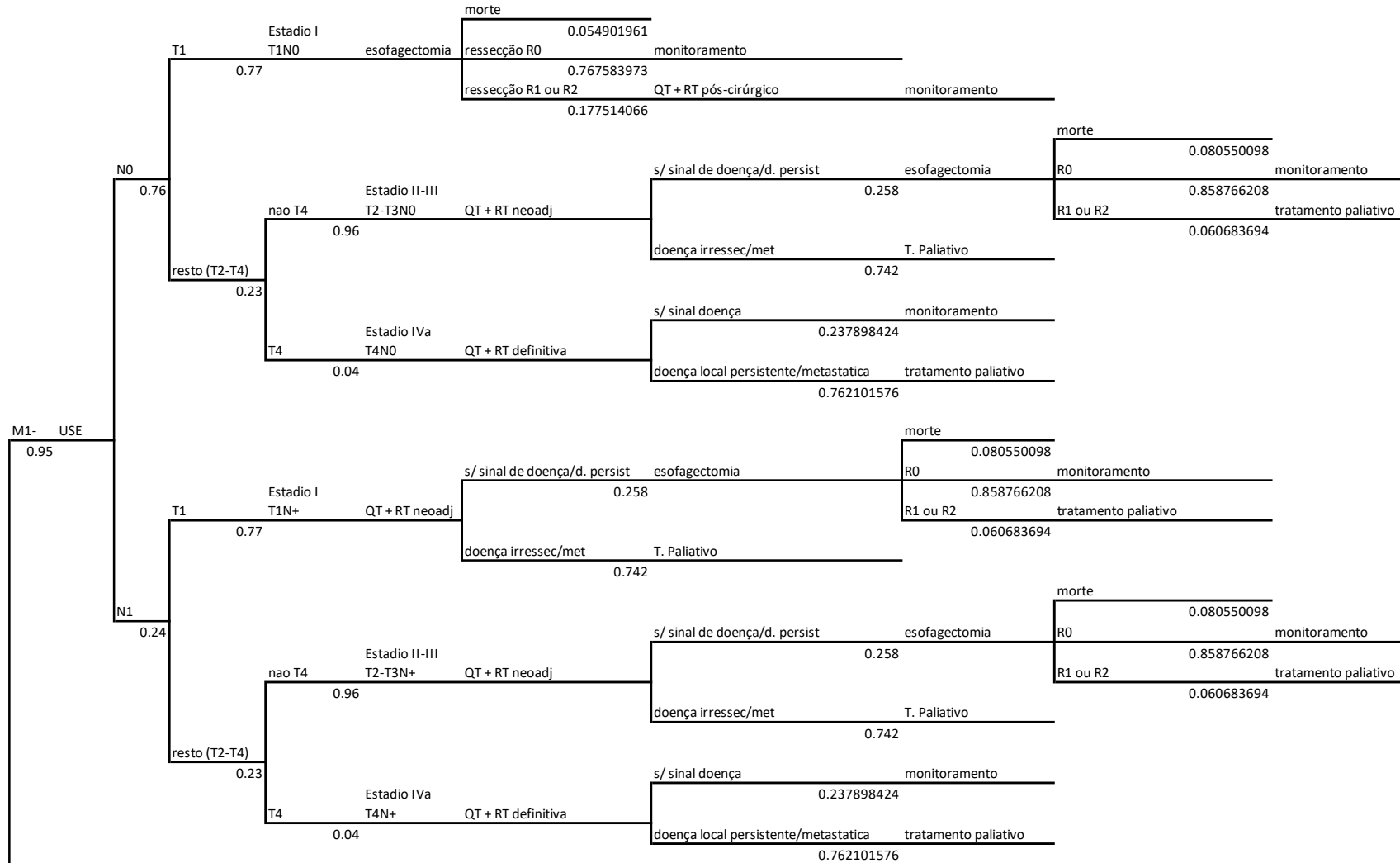


(continua)...

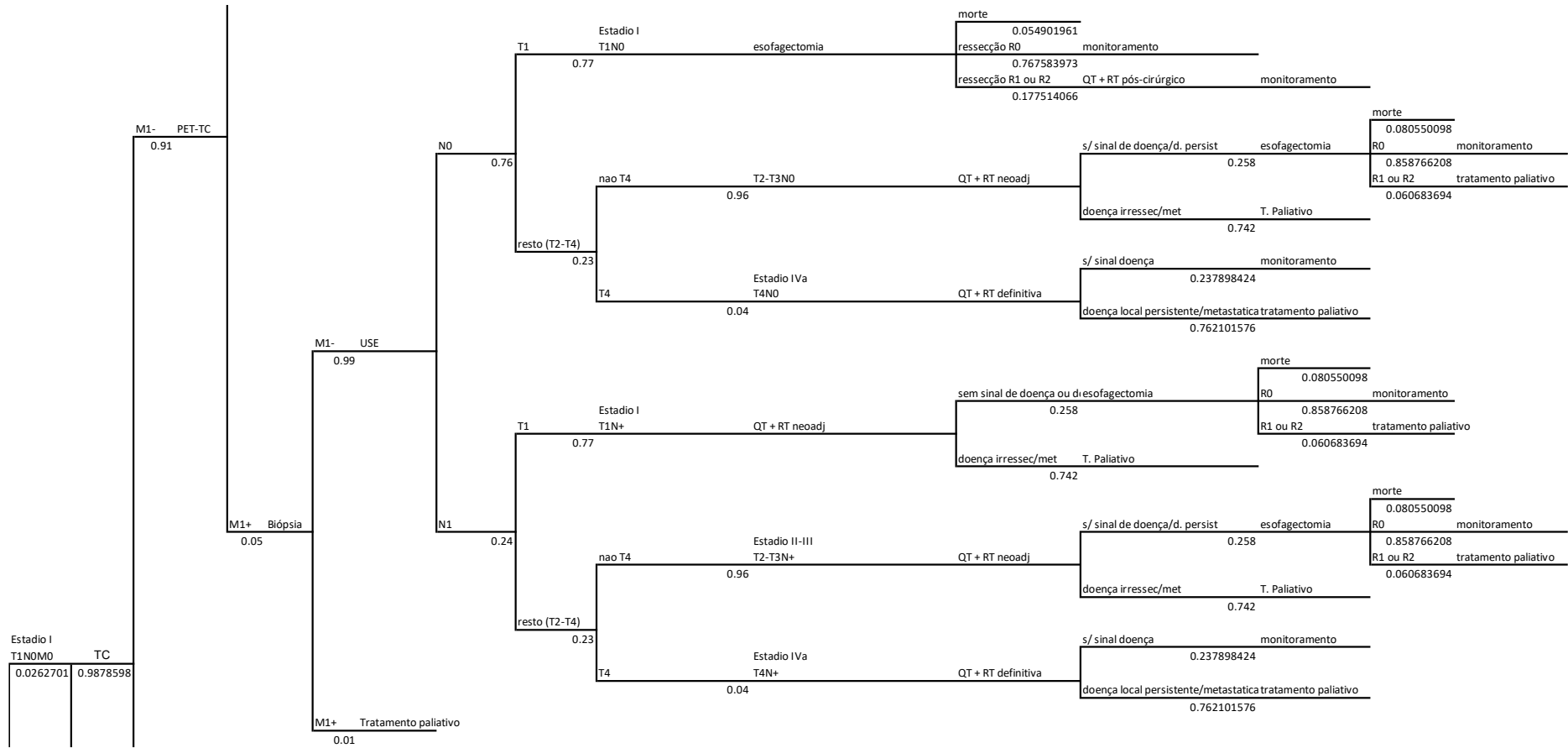


Fonte: A autora, 2019.

APÊNDICE H — Estrutura da árvore de decisão – estratégia PET-TC em adição à TC no manejo dos pacientes recém diagnosticados com câncer de esôfago

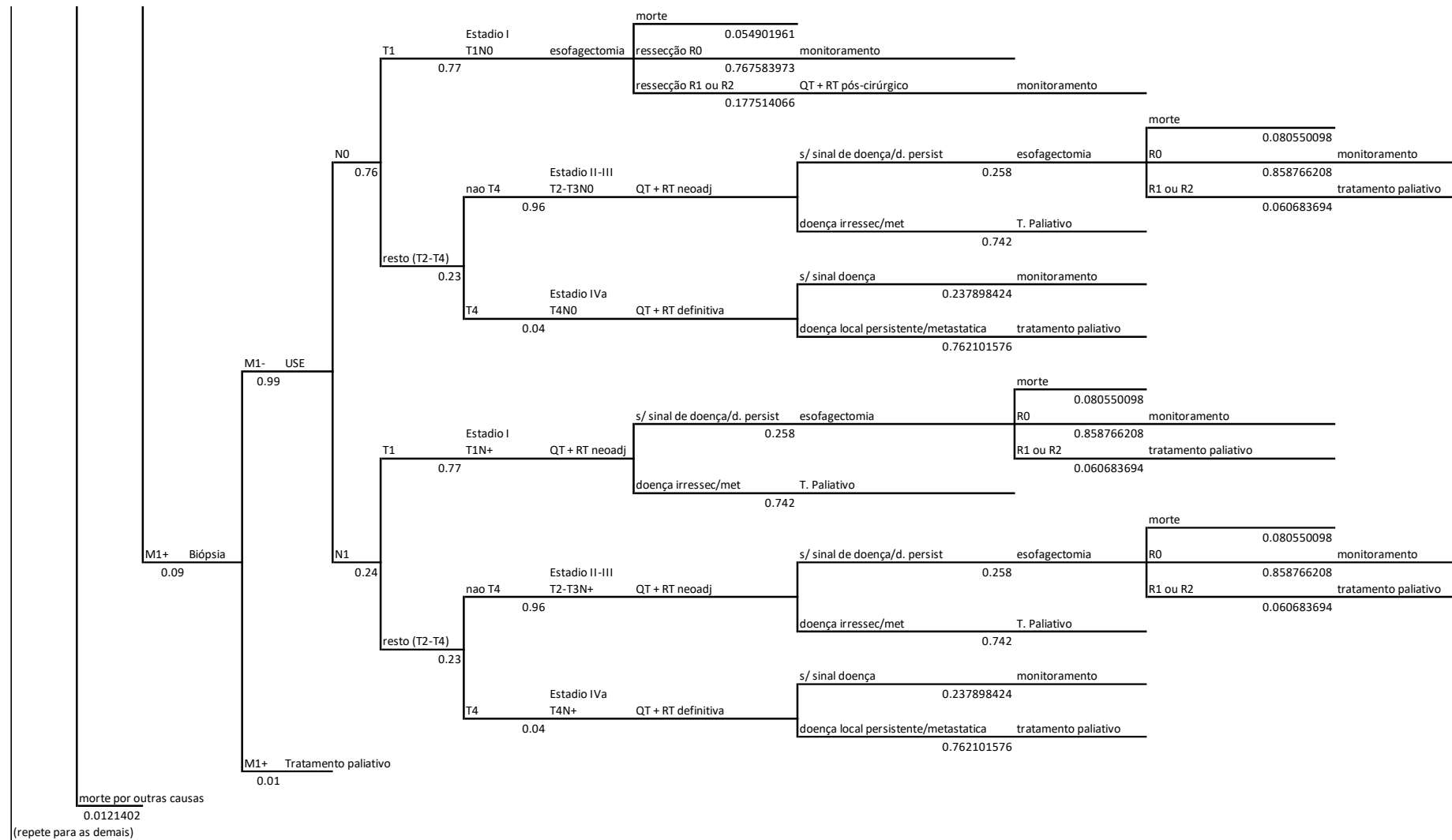


(continua)...



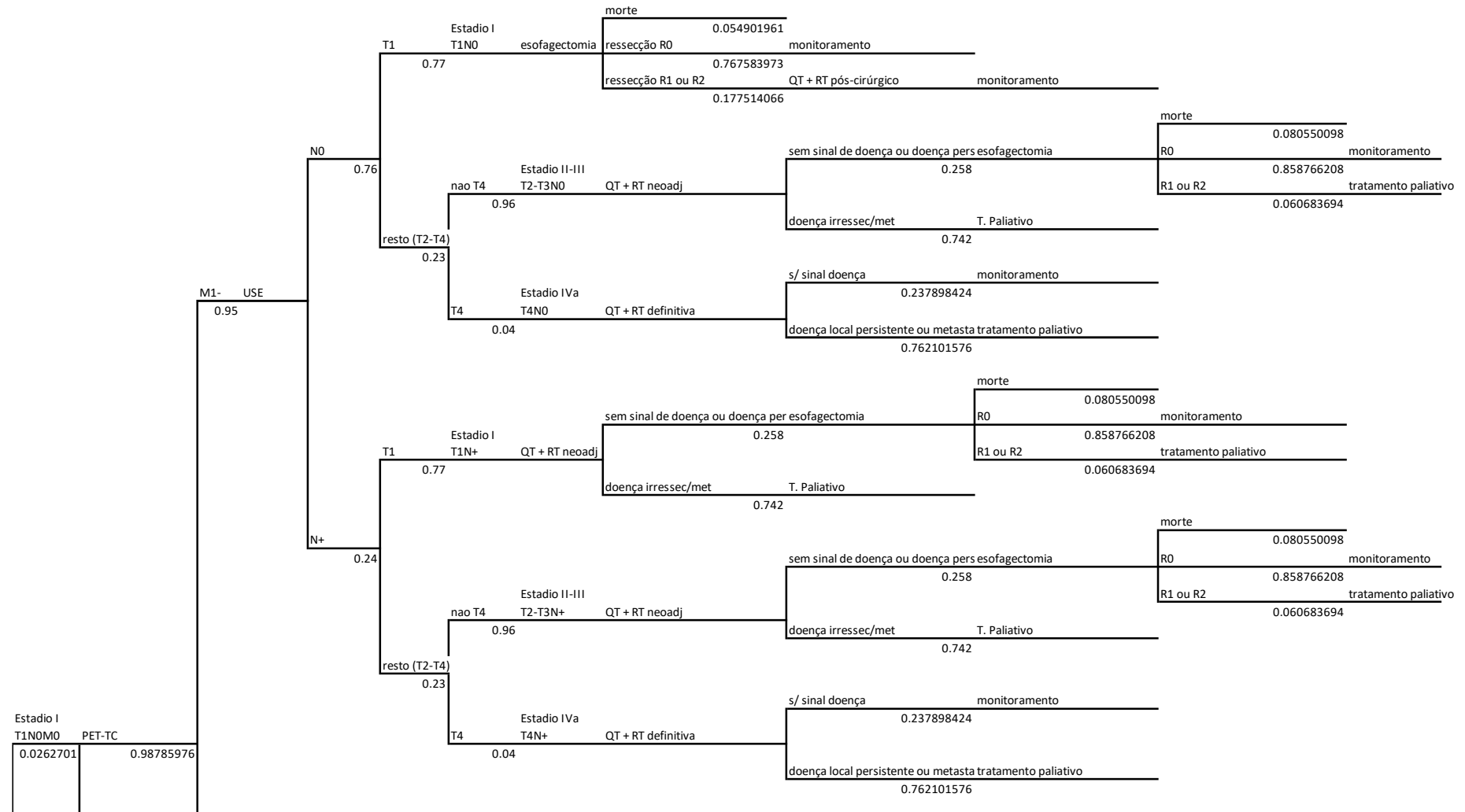
Estadio I	TC
T1N0M0	
0.0262701	0.9878598

(continua)...



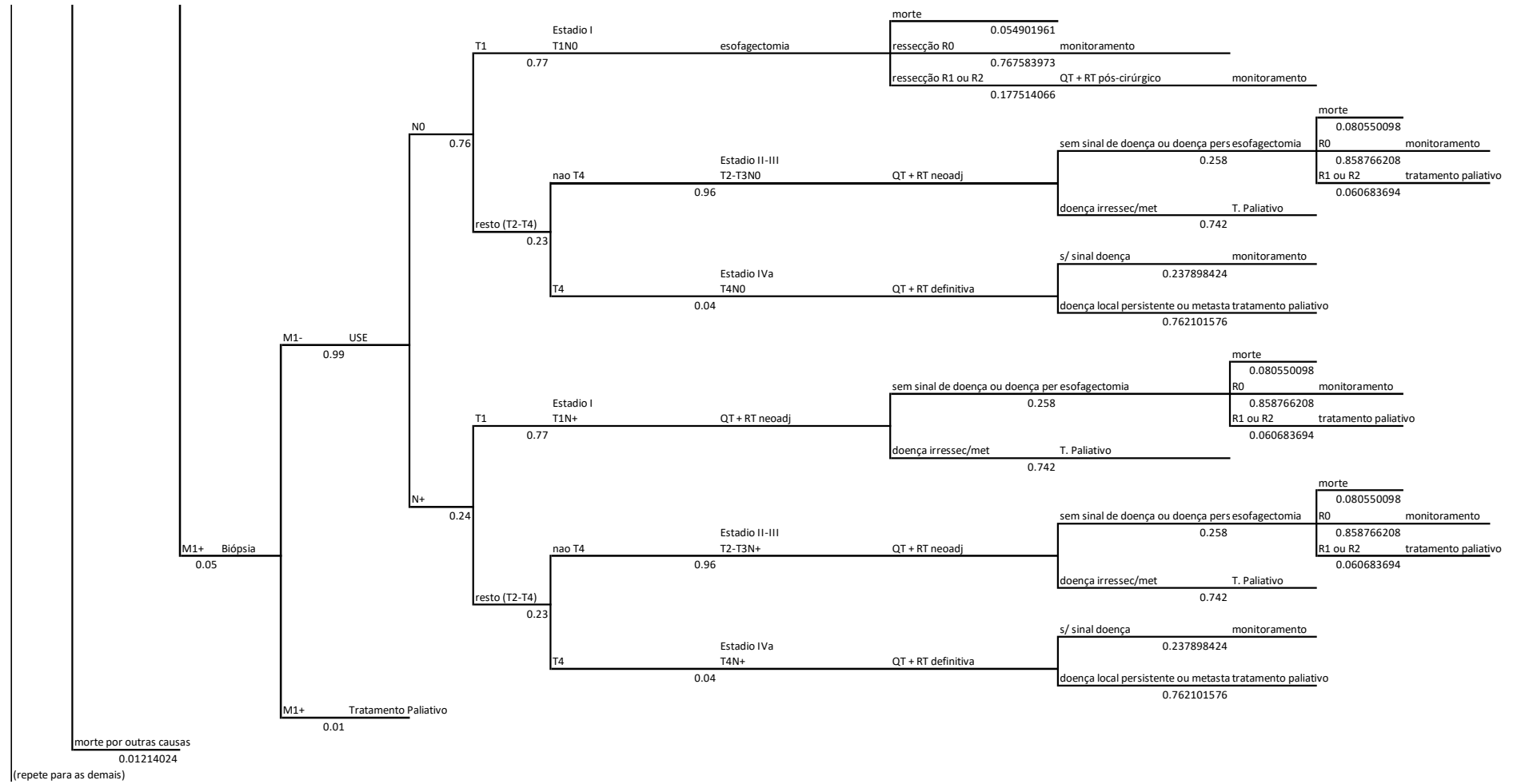
Fonte: A autora, 2019.

APÊNDICE I — Estrutura da árvore de decisão – estratégia PET-TC em substituição à TC no manejo dos pacientes recém diagnosticados com câncer de esôfago



Estadio I T1NOMO	PET-TC
0.0262701	0.98785976

(continua)...



Fonte: A autora, 2019.

APÊNDICE J — Resultados da Revisão Sistemática para estudos que utilizaram a tecnologia PET simples

1. Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente

Quinze estudos trouxeram dados para a avaliação ganglionar regional (*status N*) com base na unidade de análise paciente para o equipamento PET simples. O Quadro 13 apresenta os estudos utilizados para realizar avaliação quantitativa dos dados de acurácia para cada tipo de equipamento utilizado.

Quadro 13 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de doença ganglionar regional (*status N*) e unidade de análise paciente, por tipo de equipamento utilizado

Grupo	Número de estudos	Referências
PET simples	15	Flanagan et al. (1997); Luketich et al. (1997); Kole et al. (1998); Choi et al. (2000); Lerut et al. (2000); Wren et al. (2002); Yoon et al. (2003); Heeren et al. (2004); Liberale et al. (2004); Sihvo et al. (2004); Kato et al. (2005); Lowe et al. (2005); van Westreenen et al. (2005); Katsoulis et al. (2007); Kato et al. (2008).

Fonte: A autora, 2018.

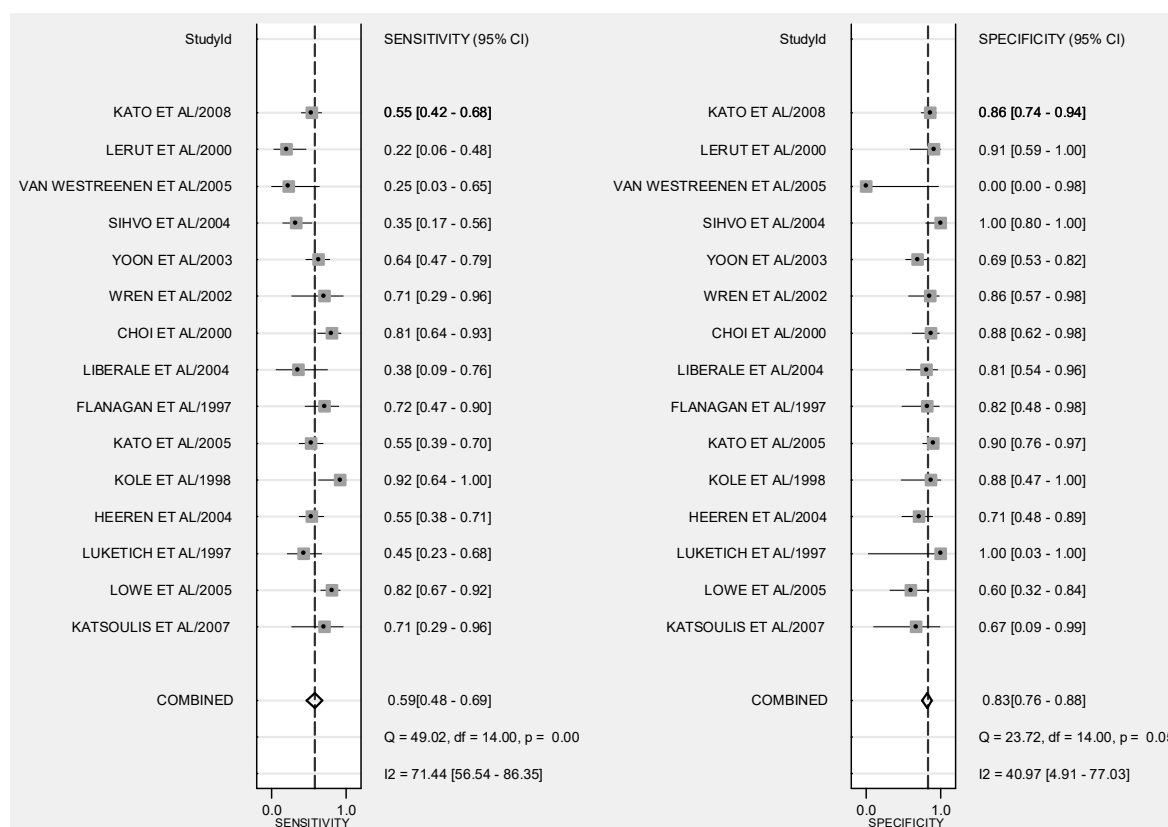
1.1 Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

Nesta análise, não foram realizadas quaisquer restrições em relação ao ano de publicação dos estudos incluídos, tendo sido filtrados apenas o tipo de tecnologia utilizado, sendo incluídos estudos que tenham utilizado apenas equipamento PET simples ou que, no caso de terem utilizado ambos tipos de equipamentos, trouxessem dados para equipamento PET simples. Os estudos de Little e colaboradores (2007) e Sandha e colaboradores (2008), que utilizaram ambas

tecnologias PET, foram excluídos da análise realizada por não trazerem dados em separado.

Quinze estudos trouxeram dados que permitiam estimar as medidas sumárias de acurácia para estadiamento regional local com a PET simples para a unidade de análise paciente e independente do tipo histológico, com 654 pacientes, sendo 382 doentes e 272 não doentes. A sensibilidade sumária foi de 59% (IC 95% 48%–69%) e especificidade sumária de 83% (IC 95% 77%–88%), apresentadas na Figura 120. Destaca-se, nesse conjunto de estudos, o estudo de van Westreenen e colaboradores (2005), com valor de especificidade de de 0% (variando de 0 a 98%), que pode estar contribuindo significativamente para o valor mais baixo de especificidade observado em relação à análise para PET-TC.

Figura 120 – Gráfico de Forest relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

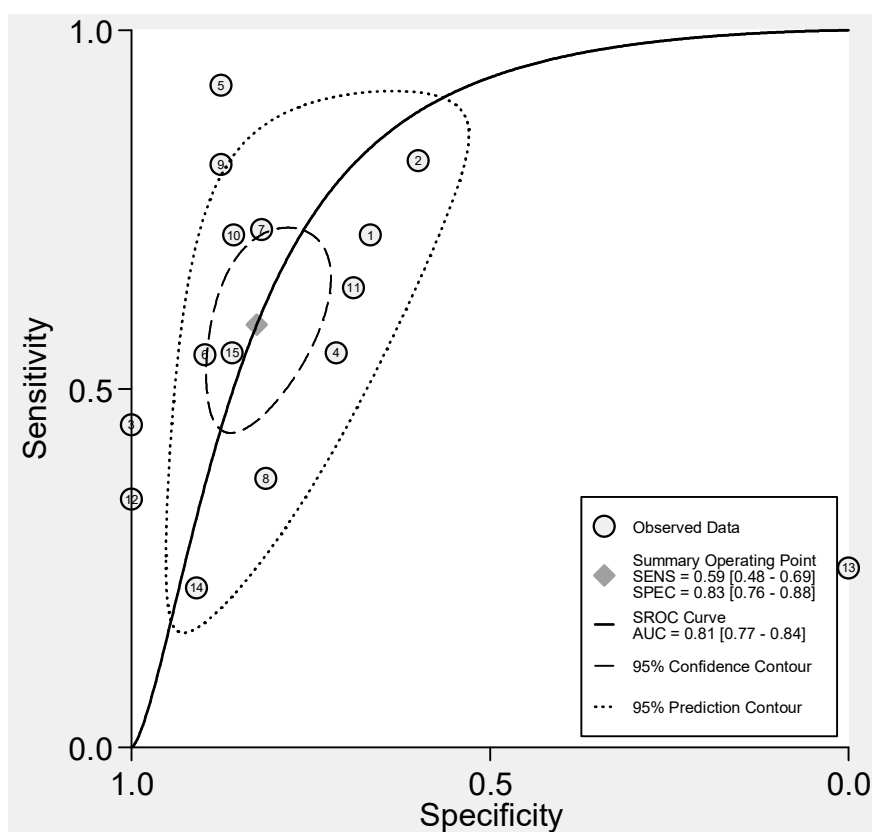


Fonte: A autora, 2018.

A área sob a curva indicou acurácia moderada, de 81% (IC 95% 77%–84%) (Figura 121). A probabilidade de doença pré-teste foi de 58%. As estimativas para

razão de verossimilhança positiva, negativa e razão de chances diagnóstica foram de, respectivamente, 3,4 (IC 95% 2,5–4,6); 0,50 (IC 95% 0,40–0,63) e 7 (IC 95% 4–11). Estes valores, segundo Dwamena (2007), assinalam baixo valor informacional do teste e baixa performance discriminatória do exame.

Figura 121 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

As estatísticas chi-quadrado e I^2 demarcaram ocorrência de heterogeneidade substancial, com $Q=17,094$ ($p=0,000$) e $I^2=88\%$ (IC 95% 76%–100%), sugerindo que parcela da variação poderia ser atribuída mais à heterogeneidade dos resultados do que ao acaso.

Realizou-se análise por metaregressão (Tabelas 62 e 63 e Figura 122), de modo a explorar suas possíveis fontes, sendo utilizados como covariáveis, o tipo de estudo (e1), critério de exame positivo (p10), conhecimento do resultado dos demais exames (p13), e padrão-ouro utilizado (e4). Apesar dos resultados apontarem para

influência não significativa das co-variáveis sobre sensibilidade e especificidade em separados, as variáveis tipo de estudo, critério de positividade e conhecimento dos resultados dos outros exames parecem ser potenciais fontes de heterogeneidade, apresentando indícios de heterogeneidade substancial ($p < 0,1$ e $I^2 > 50\%$).

Tabela 62 – Resultado da análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	15	0,63 (0,33–0,86)	0,90	0,86 (0,67–0,95)	0,68
Critério de exame positivo	15	0,54 (0,36–0,70)	0,68	0,86 (0,78–0,91)	0,39
Conhecimento demais exames	15	0,68 (0,32–0,91)	0,83	0,68 (0,45–0,85)	0,41
Padrão-ouro utilizado	15	0,53 (0,37–0,68)	0,51	0,78 (0,60–0,89)	0,60

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

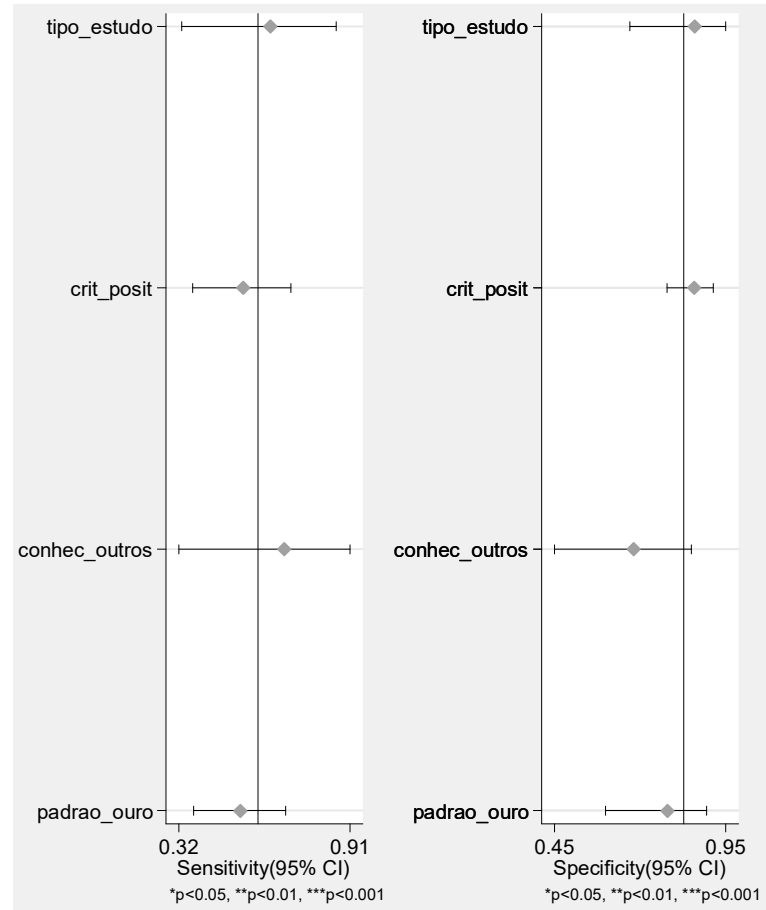
Tabela 63 – Resultado da análise por metaregressão para modelo conjunto, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	29,47	0,00	93	87	99
Critério de exame positivo	6,59	0,04	70	32	100
Conhecimento demais exames	42,28	0,00	95	91	99
Padrão-ouro utilizado	2,18	0,34	34	0	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

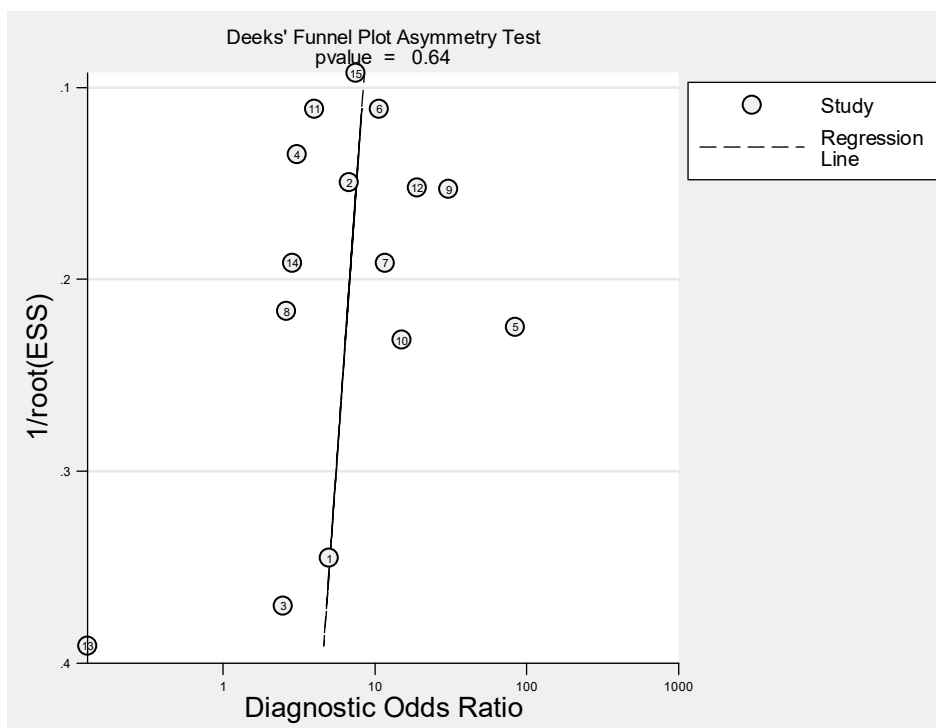
Figura 122 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Tal como na análise relativa à PET-TC, também aqui não se identificou existência de viés de publicação, a partir de avaliação visual e valor do teste de assimetria de Deeks ($p=0,64$) (Figura 123 e Tabela 64).

Figura 123 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 64 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

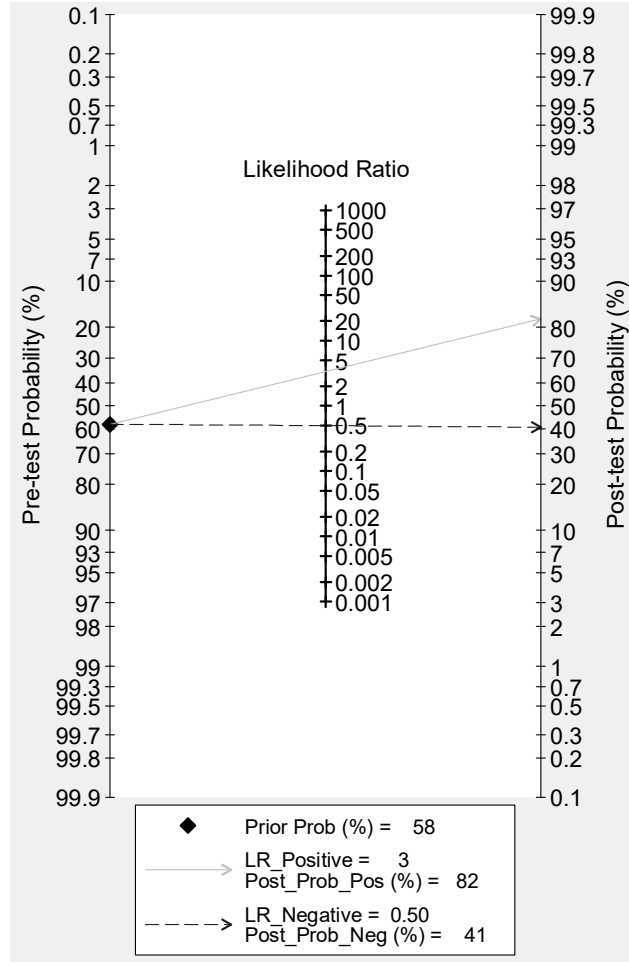
	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	-2,060594	4,253548	-0,48	0,636	-11,24983	7,128639
intercepto	2,329924	0,6719432	3,47	0,004	0,8782787	3,781569

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.

Fonte: A autora, 2018.

A probabilidade de doença pós-teste positivo foi de 82%, enquanto a probabilidade de doença pós-teste negativo foi de 41% (Figura 124), ambas gerados a partir do nanograma de Fagan a partir de uma prevalência de doença de 58%.

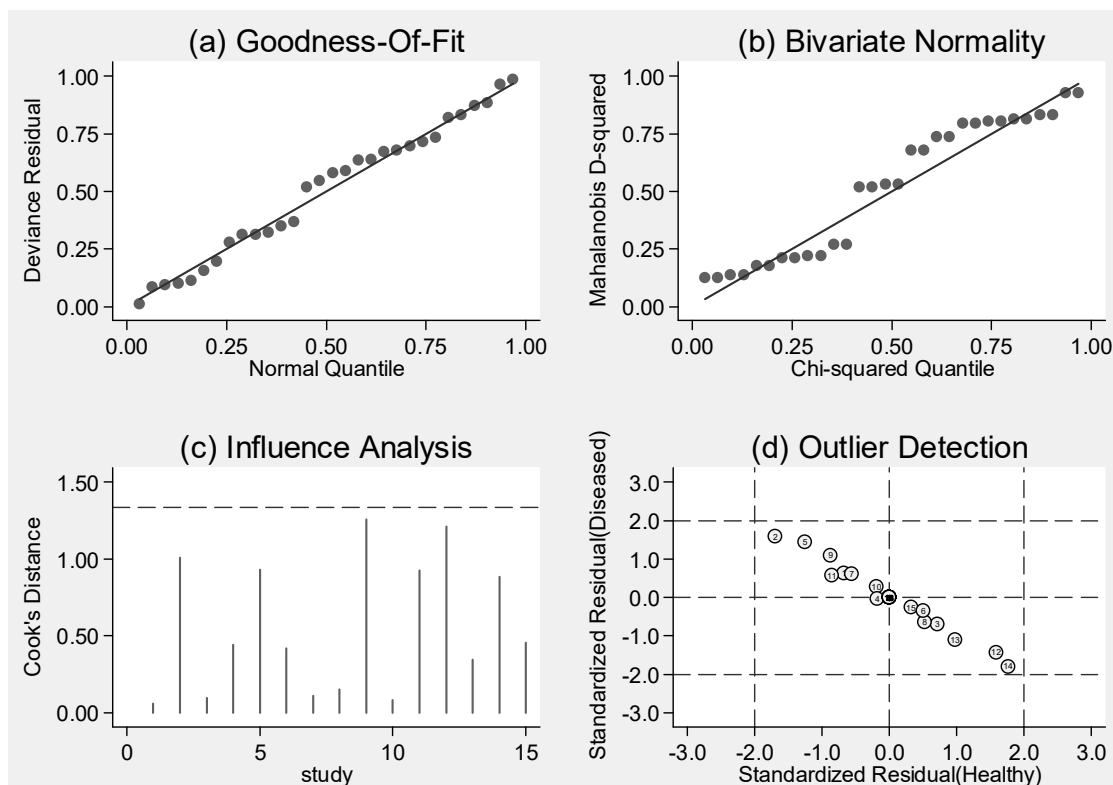
Figura 124 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, a Figura 125 apresenta os quatro gráficos relativos a (a) Goodness-of-fit; (b) teste de normalidade bivariada (c) análise de influência, e (d) detecção de *outliers*. Neste caso, não existiu indicação da presença de nenhum possível *outlier* entre o grupo de estudos avaliados. Por este motivo, optou-se por não realizar nenhuma análise de sensibilidade para este grupo.

Figura 125 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia diagnóstica dos sistemas PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente, independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

1.2 Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente para tipo histológico adenocarcinoma

Como já mencionado anteriormente, não foi possível realizar metanálise em separado para o tipo de equipamento PET em uso exclusivo, já que apenas dois estudos trouxeram dados para o grupo PET simples: Block e colaboradores (1997) e Sihvo e colaboradores (2004). Os dados de cada estudo encontram-se na Tabela 65. Percebe-se, mesmo na ausência da análise quantitativa por tipo de tecnologia, valor de sensibilidade extremamente baixo, além de o estudo de Block e colaboradores também destoar pelo valor de especificidade abaixo de 90%.

Tabela 65 – Medidas de acurácia no estadiamento da doença regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma

Grupo	Nº estudos	Autor	VP	FP	FN	VN	Sens	Esp	Ac	VPP	VPN
PET simples	2	Block et al. (1997)	6	2	7	7	46,2	77,8	59,1	75,0	50,0
		Sihvo et al. (2004)	9	0	17	17	34,6	100,0	60,5	100,0	50,0

Legenda: Ac - acurácia; Esp - especificidade; FN – falsos negativos; FP – falsos positivos; Nº estudos – número de estudos; VN – verdadeiros negativos; VP – verdadeiros positivos; VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo.

Fonte: A autora, 2018.

1.3 Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise paciente para tipo histológico carcinoma de células escamosas

Quatro estudos traziam dados a análise para pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas que tenham utilizado equipamento PET simples, que são apresentados no Quadro 14.

Quadro 14 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de doença ganglionar regional (*status N*) para tipo histológico carcinoma de células escamosas e unidade de análise paciente, segundo tipo de equipamento utilizado

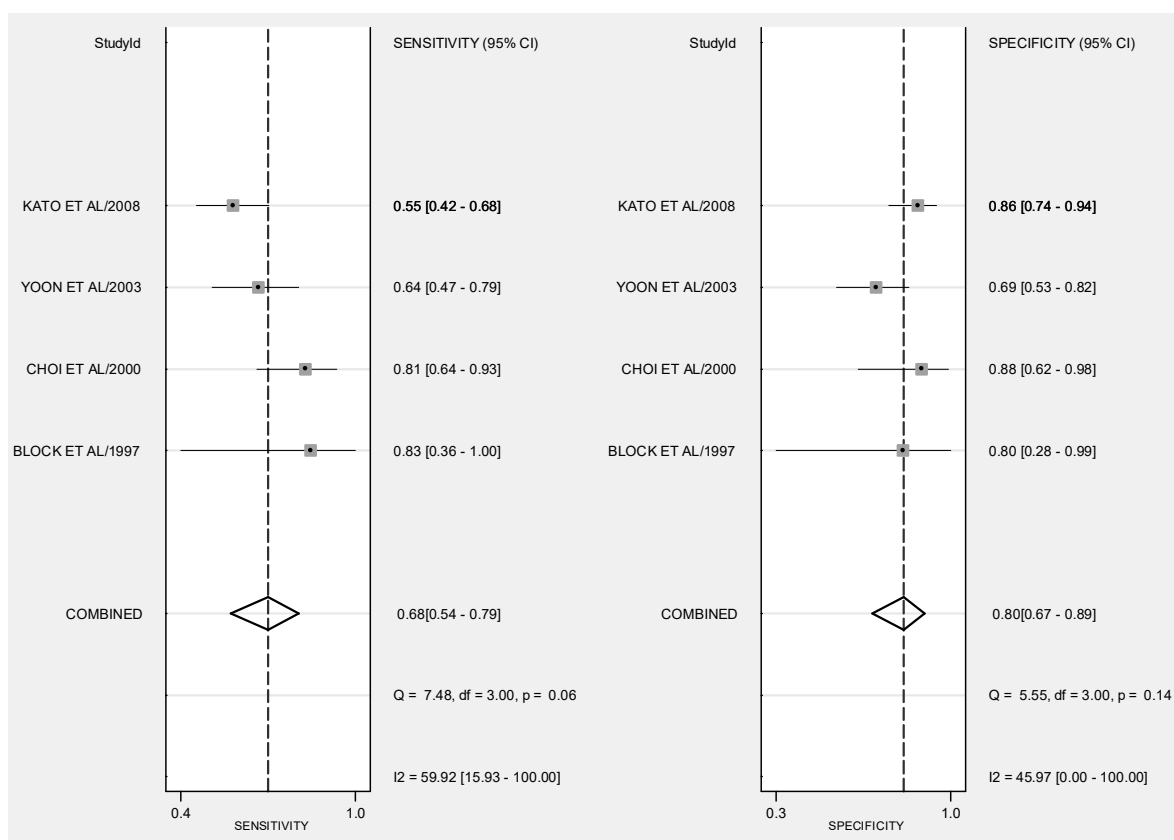
Grupo	Número de estudos	Referências
PET simples	4	Block et al. (1997); Choi et al. (2000); Yoon et al. (2003); Kato et al. (2008).

Fonte: A autora, 2018.

Os estudos compreenderam 257 pacientes, sendo 137 doentes e 120 não doentes. A probabilidade de doença pré-teste foi de 53%.

A sensibilidade sumária foi de 68% (IC 95% 54%–79%) e especificidade sumária de 80% (IC 95% 67%–89%). Sinaliza-se ainda a grande amplitude do intervalo de confiança das medidas do estudo de Block e colaboradores, que alcançam grande parte do espectro de valores de sensibilidade (36%–100%) e especificidade (29%–99%) (Figura 126).

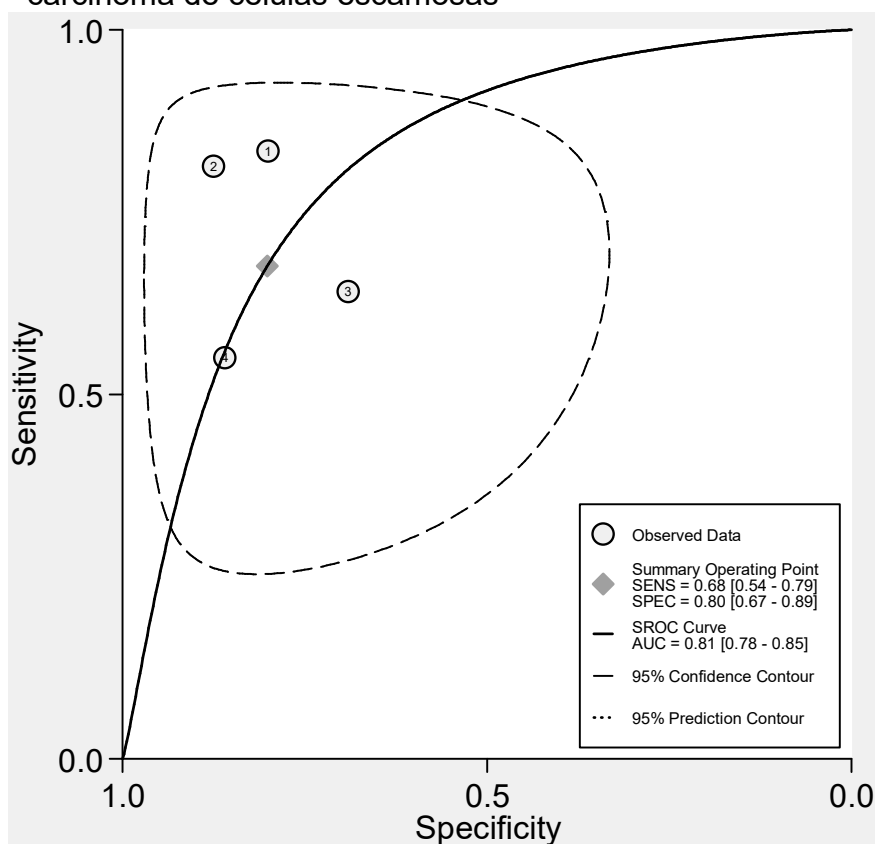
Figura 126 – Gráfico de Forest relativo à acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

A área sob a curva indica acurácia moderada para a tecnologia neste subgrupo, de 81% (IC 95% 78%–85%) (Figura 127), enquanto a probabilidade de doença pré-teste foi estimada em 53%. Foram apresentadas adicionalmente estimativas para razão de verossimilhança positiva de 3,4 (IC 95% 1,9–5,9), verossimilhança negativa de 0,40 (IC 95% 0,27-0,61) e razão de chances diagnóstica de 8 (IC 95% 4–20). Não houve indícios de presença de heterogeneidade substancial ($Q=1,186$, com $p=0,276$, e $I^2= 0\%$, com IC 95% 0%–100%).

Figura 127 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

O teste de assimetria de Deeks sugere a inexistência de viés de publicação ($p=0,44$), resultado que deve ser analisado com cautela, devido à diminuta quantidade de estudos envolvidos nesta análise (Tabela 66 e Figura 128).

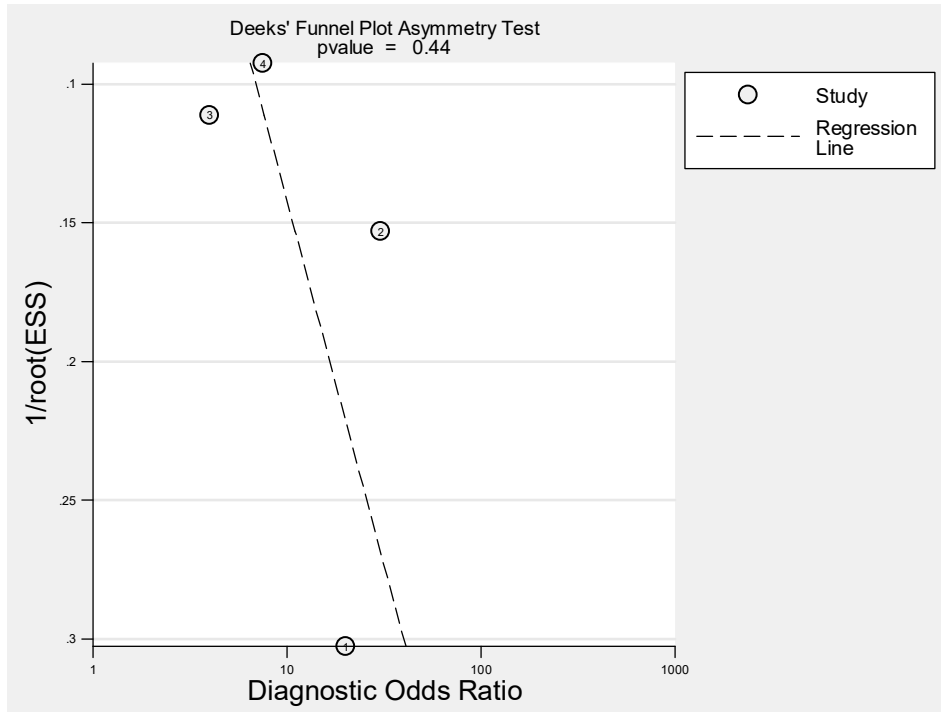
Tabela 66 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas

	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	8,765004	9,227767	0,95	0,442	-30,93887	48,46888
intercepto	1,056668	1,164004	0,91	0,460	-3,951638	6,064974

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.

Fonte: A autora, 2018.

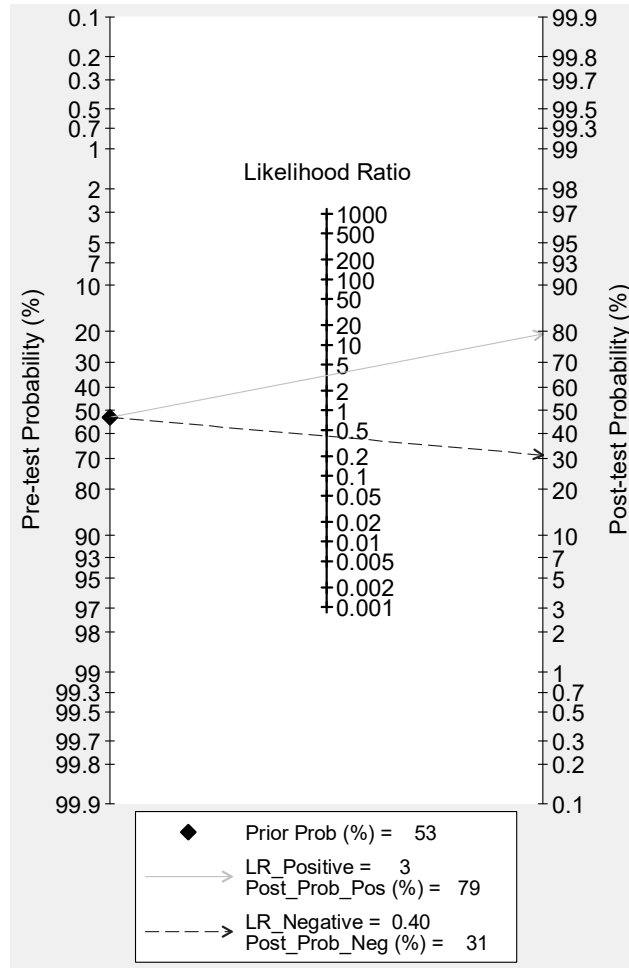
Figura 128 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

O gráfico de Fagan aponta para, a partir da simulação de uma prevalência de doença de 53%, a probabilidade de um indivíduo com a doença ser detectado pela PET-TC de 79%, e a probabilidade de um doente não ser detectado pela PET era de 31% (Figura 129).

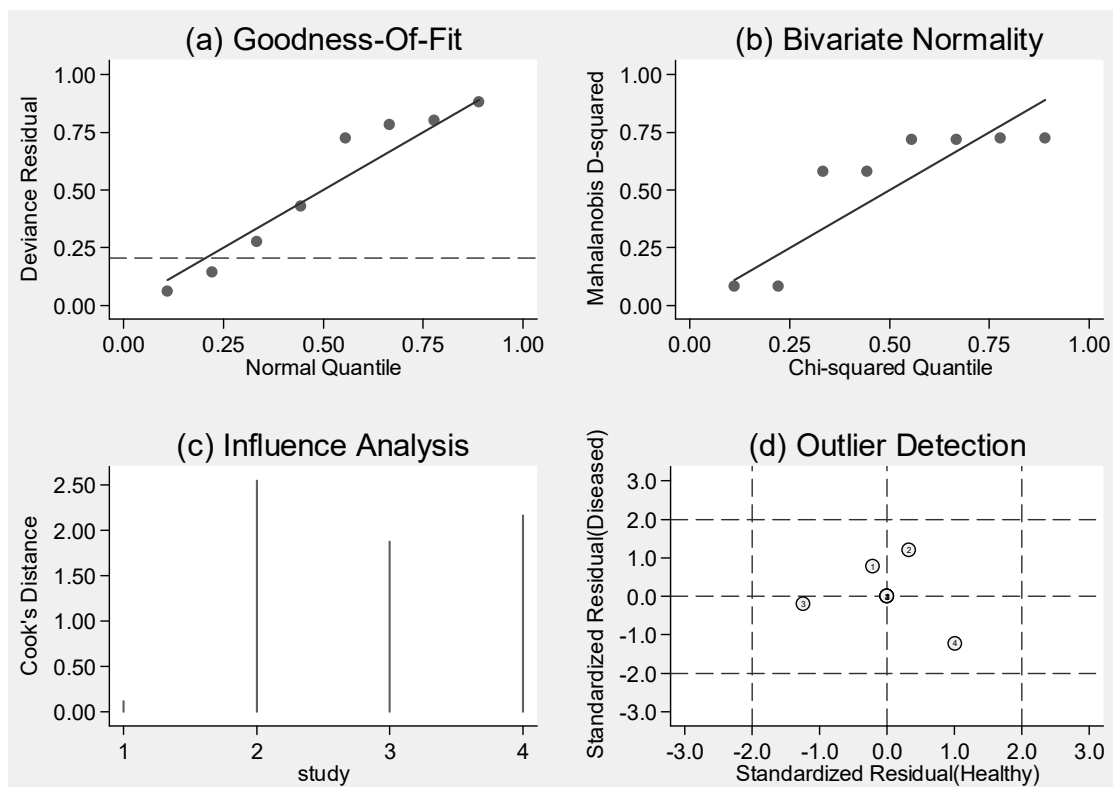
Figura 129 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Os resultados dos testes que permitem avaliar, entre outras coisas, a presença de possíveis *outliers* são também apresentados na sequência (Figura 130), e novamente exigem cautela na sua interpretação devido ao reduzido número de estudos, sugerem a inexistência de estudos *outliers*.

Figura 130 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos a acurácia de sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise paciente e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

2. Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão

2.1 Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão, independente do tipo histológico

Nove estudos possuíam dados para a unidade de análise lesão e todos os pacientes do estudo independente do tipo histológico da neoplasia (Quadro 15), totalizando 5.849 metástases avaliadas, sendo 820 com *status* de doentes e 5.029 com *status* sem doença.

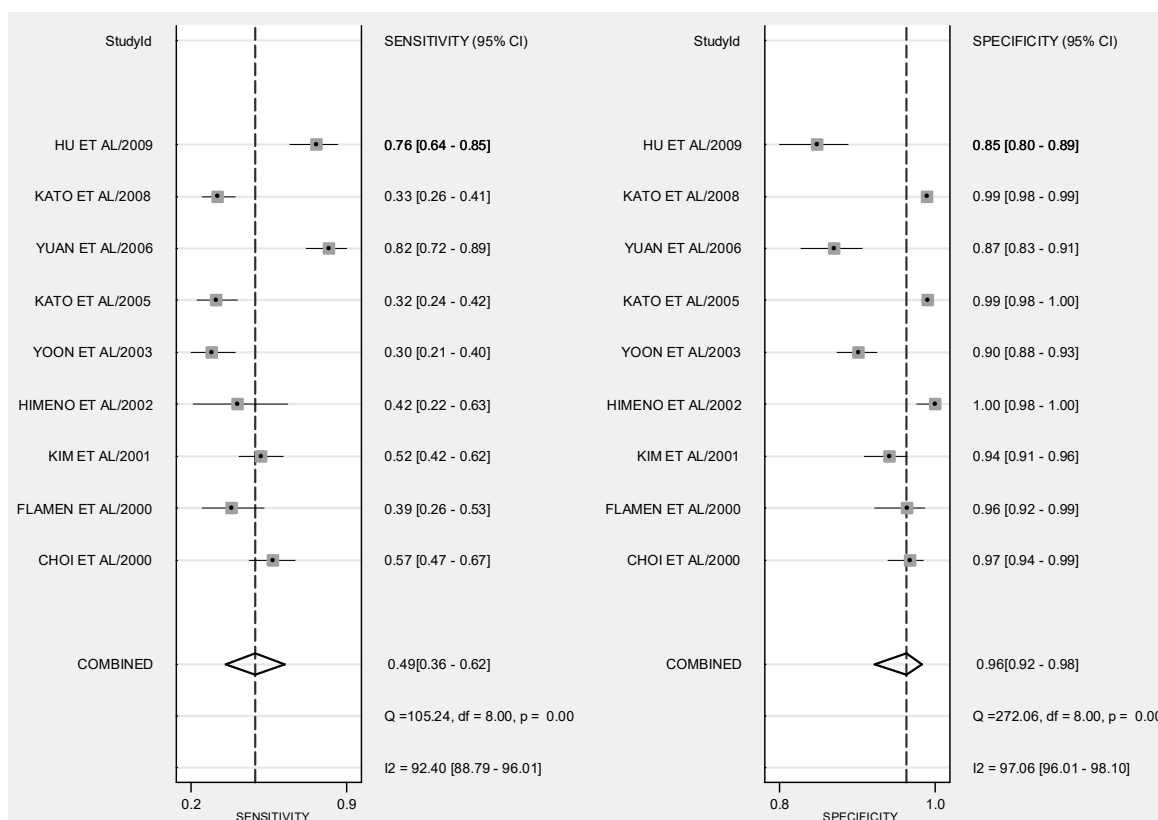
Quadro 15 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de doença regional (*status N*) e unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico

Tipo de sistema PET	Número de estudos	Referências
PET simples	9	Choi et al. (2000); Flamen et al. (2000); Kim et al. (2001); Himeno et al. (2002); Yoon et al. (2003); Kato et al. (2005); Yuan et al. (2006); Kato et al. (2008); Hu et al. (2009).

Fonte: A autora, 2018.

A probabilidade de doença pré-teste foi de 14% neste grupo. As medidas combinadas apontam para sensibilidade de 49% (IC 95% 36%–62%), considerado baixo, e uma alta especificidade, de 96% (IC 95% 92%–98%) (Figura 131).

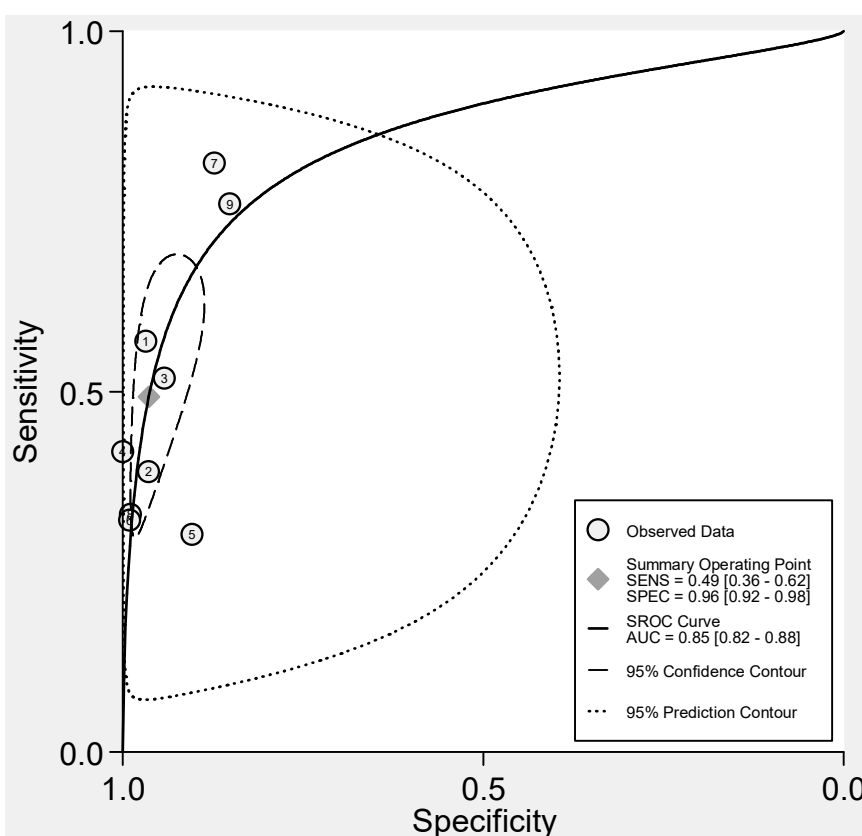
Figura 131 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

A área sob a curva indica acurácia moderada de 85% (IC 95% 82%–98%) (Figura 132). Estimativas foram geradas para razão de verossimilhança positiva (13,6 e IC 95% 7,3–25,3), verossimilhança negativa (0,53 e IC 95% 0,52–0,81) e razão de chances diagnóstica (7 e IC 95% 4–13). Avalia-se o teste como tendo alto valor informacional diagnóstico, a partir do valor de verossimilhança positiva acima de 10, apesar dos valores para verossimilhança negativa acima de 0,5 e de razão de chances diagnóstica baixo sinalizarem o oposto (DWAMENA; 2007).

Figura 132 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Identificou-se heterogeneidade substancial a partir das estatísticas chi-quadrado ($Q=240,296$, com $p=0,000$) e I^2 ($I^2=99\%$, IC 95% 99%–100%). Análise por metaregressão, utilizando como covariáveis tipo de estudo (e1), critério de exame positivo (p10), conhecimento do resultado dos demais exames (p13), e padrão-ouro utilizado (e4), indica as quatro variáveis avaliadas como fontes de heterogeneidade

para os resultados como um todo, com $p < 0,05$ para a estatística Q e $I^2 > 50\%$. Quando observada sua influência sobre sensibilidade e especificidade em separado, apenas tipo de estudo mostrou-se significativa em relação à especificidade. Os resultados são apresentados nas tabelas 67 e 68 e Figura 133.

Tabela 67 – Resultado da análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	9	0,31 (0,11–0,62)	0,23	1,00 (0,98–1,00)	0,00
Critério de exame positivo	9	0,39 (0,24–0,56)	0,32	0,99 (0,97–0,99)	0,06
Conhecimento demais exames	9	0,47 (0,17–0,79)	0,69	0,91 (0,60–0,99)	0,59
Padrão-ouro utilizado	9	0,27 (0,12–0,50)	0,08	0,97 (0,83–0,99)	0,90

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

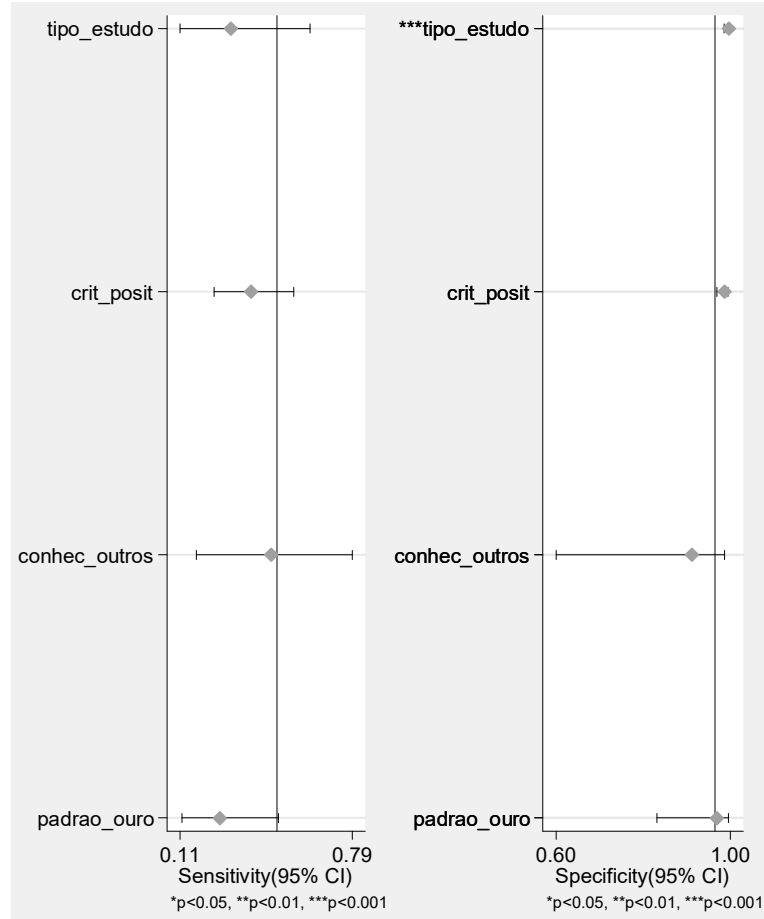
Tabela 68 – Resultado da análise por metaregressão para modelo conjunto, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico

Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	26,17	0,00	92	85	99
Critério de exame positivo	7,01	0,03	71	37	100
Conhecimento demais exames	35,45	0,00	94	90	99
Padrão-ouro utilizado	6,22	0,04	68	28	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

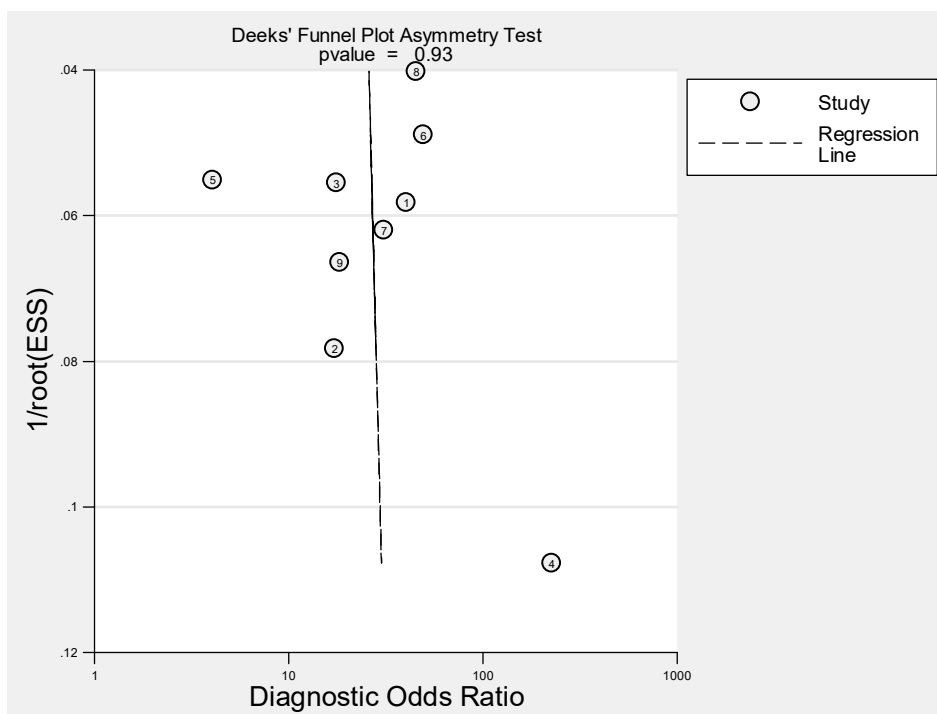
Figura 133 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Para este conjunto de estudos, não foi possível detectar a existência de viés de publicação significativa, a partir de avaliação visual e valor do teste de assimetria de Deeks ($p=0,93$) (Figura 134 e Tabela 69).

Figura 134 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 69 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico

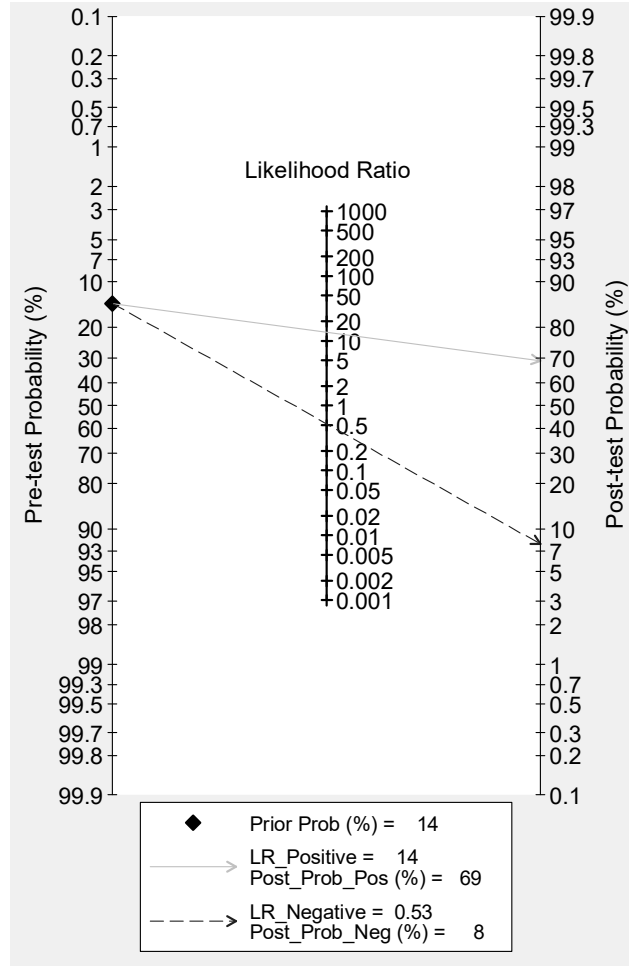
	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	2,194774	23,73167	0,09	0,929	-53,9217	58,31125
intercepto	3,164399	1,363781	2,32	0,053	-0,0604314	6,38923

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.

Fonte: A autora, 2018.

A partir da probabilidade pré-teste de doença de 14%, obteve-se que em caso de teste positivo, a probabilidade pós-teste de doença passa a ser de 69%, enquanto em caso de teste negativo esta seria de 8% (Figura 135).

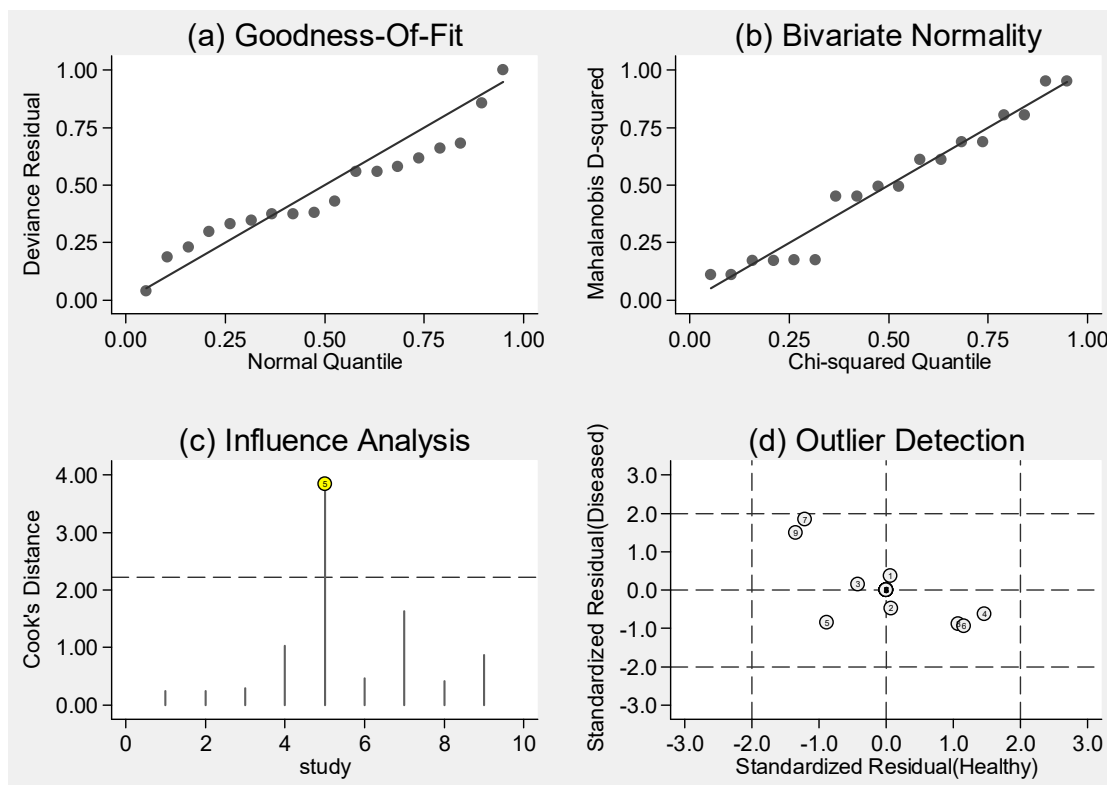
Figura 135 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, a Figura 136 apresenta os quatro gráficos relativos a (a) Goodness-of-fit; (b) teste de normalidade bivariada (c) análise de influência, e (d) detecção de *outliers*, que no caso deste grupo não pareceu detectar a possível presença de *outliers*. Todavia, um dos estudos parece exercer considerável influência nos resultados (YOON et al., 2003). Considerando este resultado, em conjunto com a avaliação visual dos gráficos de forest, que não permite avaliar o estudo indicado como desviando sobremente aos valores médios obtidos como o sendo, optou-se pela não realização de análise de sensibilidade para este grupo.

Figura 136 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão, para todos os pacientes independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

2.2 Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional e unidade de análise lesão, para o grupo tipo histológico carcinoma de células escamosas

O Quadro 16 apresenta os estudos utilizados para realizar avaliação quantitativa dos dados de acurácia para cada tipo de equipamento utilizado, e os resultados para cada grupo serão apresentados na sequência.

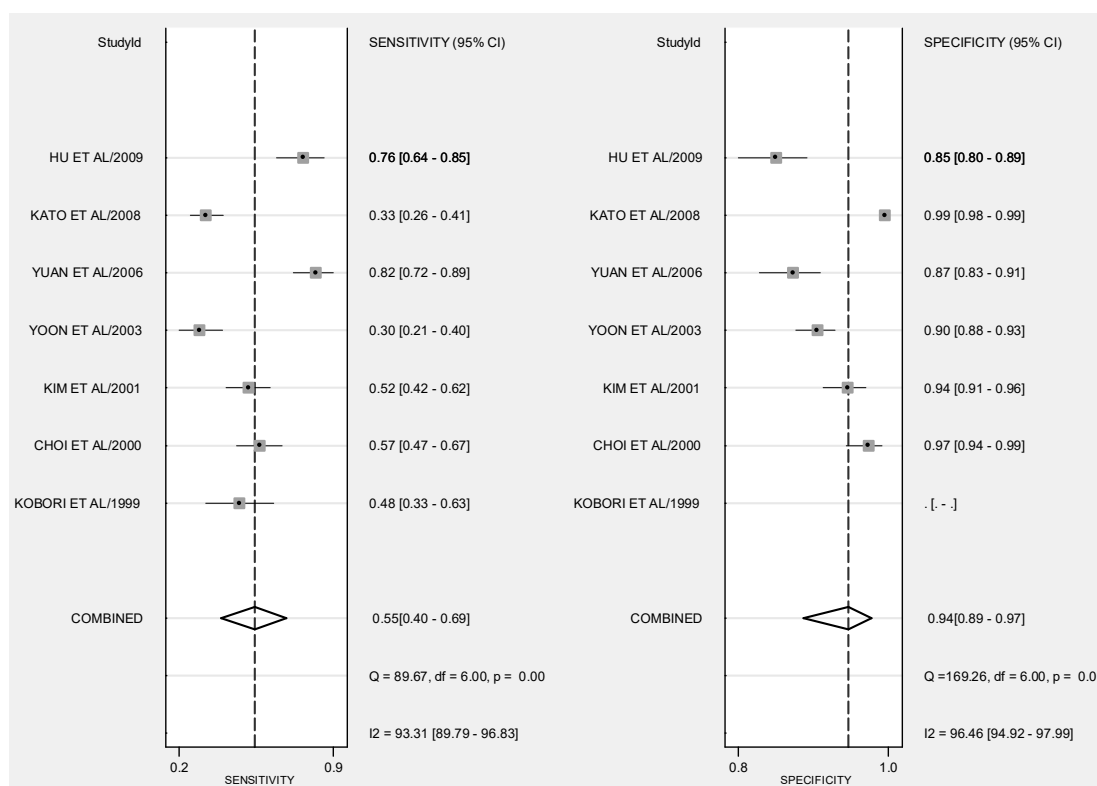
Quadro 16 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação da Acurácia do PET scan no estadiamento ganglionar regional (*status* N) e unidade de análise lesão nos pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas, segundo tipo de equipamento utilizado

Tipo de sistema PET	Número de estudos	Referências
PET simples	7	Kobori et al. (1999); Choi et al. (2000); Kim et al. (2001); Yoon et al. (2003); Yuan et al. (2006); Kato et al. (2008); Hu et al. (2009).

Fonte: A autora, 2018.

Sete estudos (4.228 lesões avaliadas, sendo 673 classificadas como doentes e 3.555 como não doentes) foram incluídos nesta análise. As estimativas geradas são mostradas na Figura 137 e apontaram para sensibilidade combinada de 55% (IC 95% 40%–69%) e especificidade de 94% (IC 95% 89%–97%). Os estudos pertencentes a este grupo apresentavam medidas para sensibilidade díspares entre si; um dos estudos destacou-se por não apresentar medida de especificidade (KOBORI et al.; 1999), enquanto todos os demais apresentaram especificidades superiores a 85%.

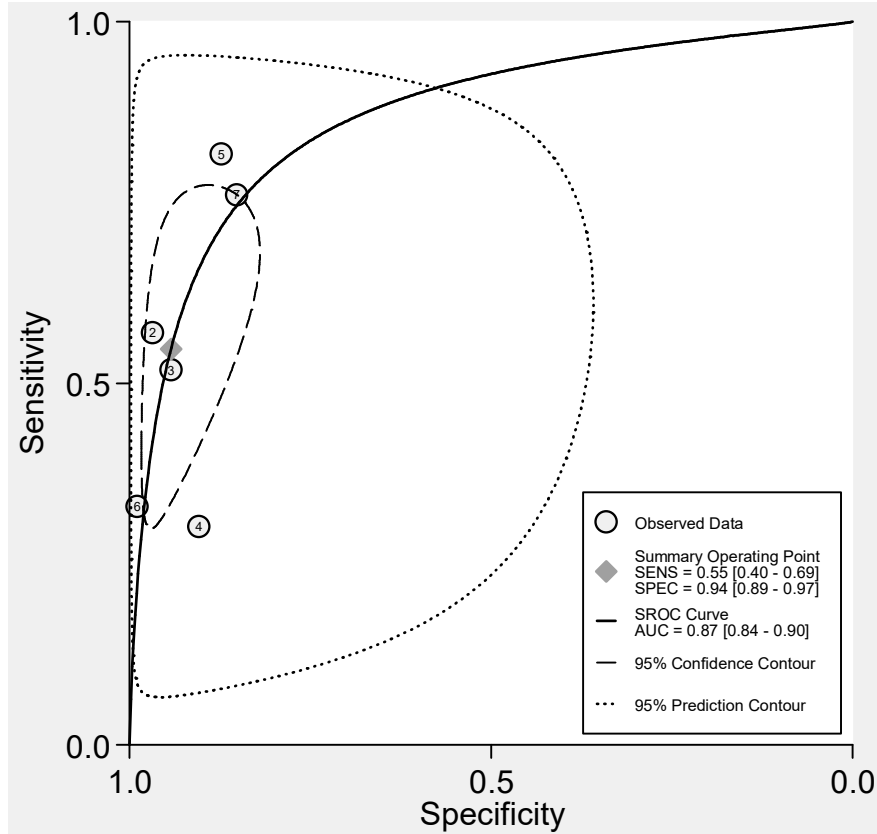
Figura 137 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

A acurácia identificada a partir da área sob a curva foi apenas moderada, de 87% (IC 95% 84%–90%) (Figura 138). Adicionalmente, as estimativas para razão de verossimilhança positiva e negativa indicaram baixo valor informacional do teste, com estimativas de, respectivamente 9,5 (IC 95% 5,2–17,3) e 0,48 (IC 95% 0,35–0,65). Já a estimativa de razão de chances diagnóstica foi de 20 (IC 95% 10–38).

Figura 138 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Presença de heterogeneidade substancial, com $Q=182,216$ ($p=0,000$) e $I^2=99\%$ (IC 95% 98%–99%), foi constatada, com realização de análise por metaregressão, utilizando as mesmas variáveis das demais análises como covariáveis. Seus resultados sugeriram influência estatisticamente significativa da variável tipo de estudo sobre a especificidade, na análise individual das medidas. Para a análise conjunta, apenas critério para exame positivo não apresentou significância estatística (Tabelas 70 e 71 e Figura 139).

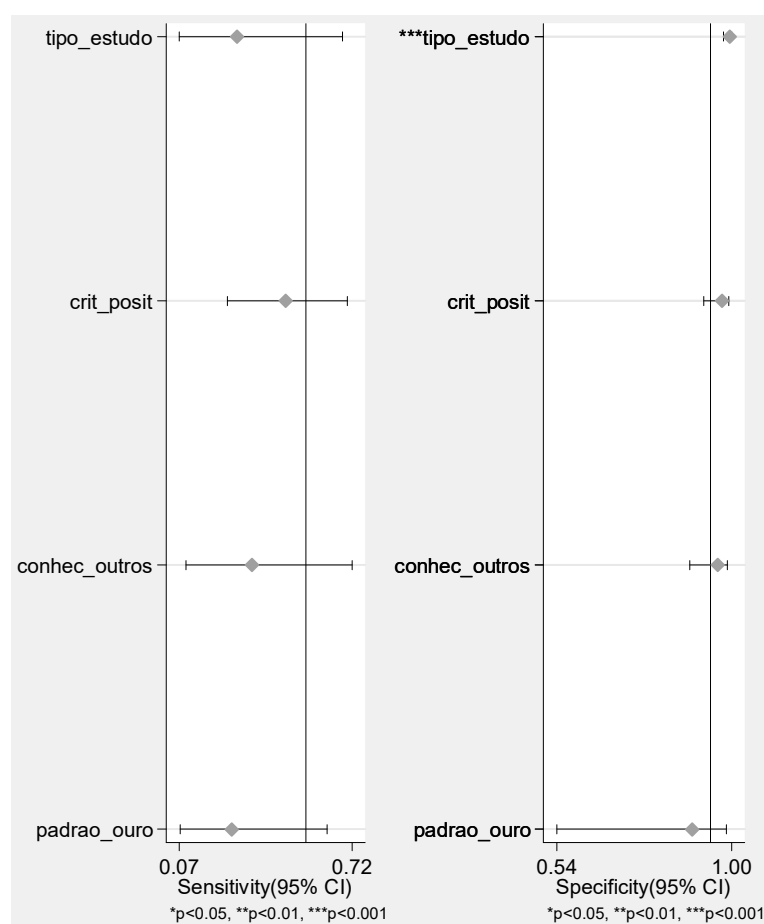
Tabela 70 – Resultado da análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas

Parâmetro	Nº estudos	Sensibilidade	p1	Especificidade	p2
Tipo de estudo	7	0,29 (0,07–0,69)	0,21	0,99 (0,98–1,00)	0,00
Critério de exame positivo	7	0,47 (0,25–0,70)	0,60	0,97 (0,93–0,99)	0,23
Conhecimento demais exames	7	0,34 (0,10–0,72)	0,25	0,96 (0,89–0,99)	0,19
Padrão-ouro utilizado	7	0,27 (0,07–0,63)	0,15	0,89 (0,54–0,98)	0,49

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; Nº estudos – Número de estudos.

Fonte: A autora, 2018.

Figura 139 – Análise por metaregressão para sensibilidade e especificidade para covariáveis selecionadas, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 71 – Resultado da análise por metaregressão para modelo conjunto, acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas

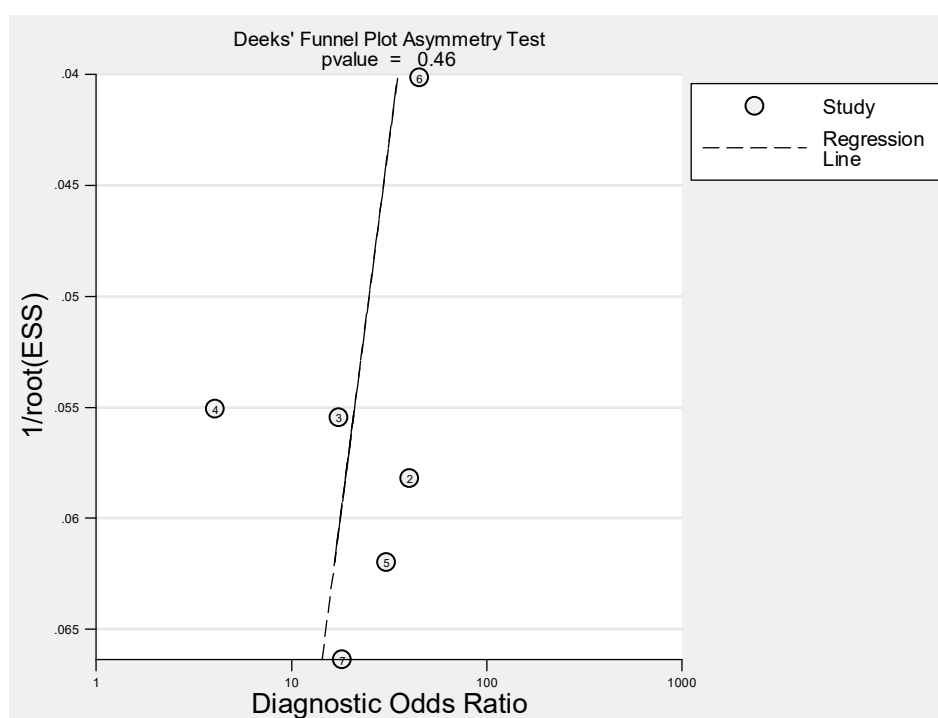
Parâmetro	LRTChi2	p-valor	I ²	I ² - lim inf	I ² - lim sup
Tipo de estudo	13,64	0,00	85	70	100
Critério de exame positivo	2,66	0,26	25	0	100
Conhecimento demais exames	24,58	0,00	92	84	99
Padrão-ouro utilizado	12,89	0,00	84	68	100

Legenda: Conhecimento demais exames – conhecimento do resultado dos demais exames; lim inf – limite inferior; lim sup limite superior.

Fonte: A autora, 2018.

Avaliação de existência de viés de publicação através da estatística do teste de assimetria de Deeks (Figura 140 e Tabela 72) sugeriu inexistência de viés substancial ($p=0,46$), apesar da restrita quantidade de artigos impedir julgamento visual mais acurado do gráfico de funil.

Figura 140 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

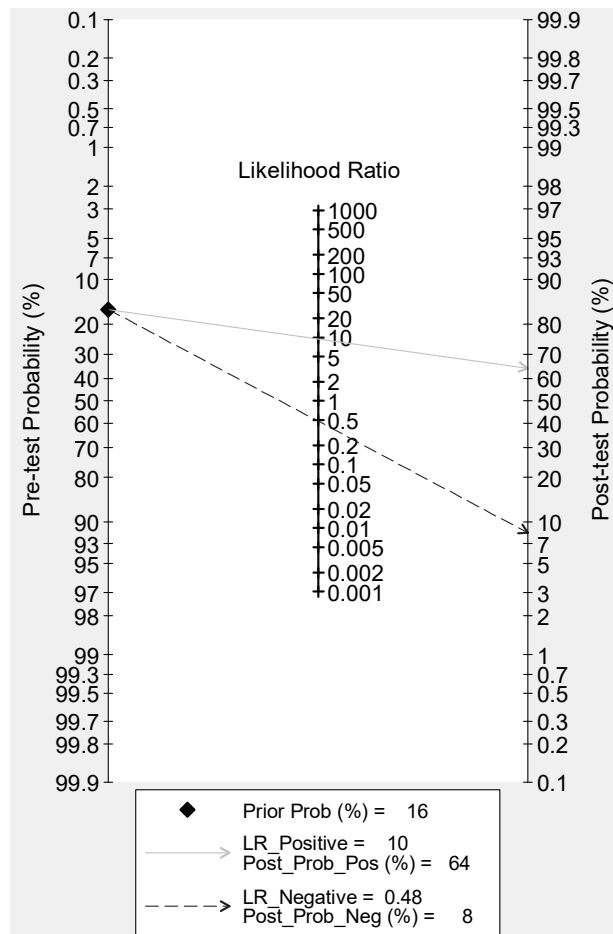
Tabela 72 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas

	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	-33,95591	41,73356	-0,81	0,462	-149,8268	81,91503
intercepto	4,915836	2,253725	2,18	0,095	-1,341507	11,17318

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.
 Fonte: A autora, 2018.

Estimativas para probabilidade pós-teste de doença foram geradas a partir de probabilidade pré-teste de doença de 16%, sendo obtidas probabilidade pós-teste de doença de 64% e probabilidade pós-teste de doença negativa de 8% (Figura 141).

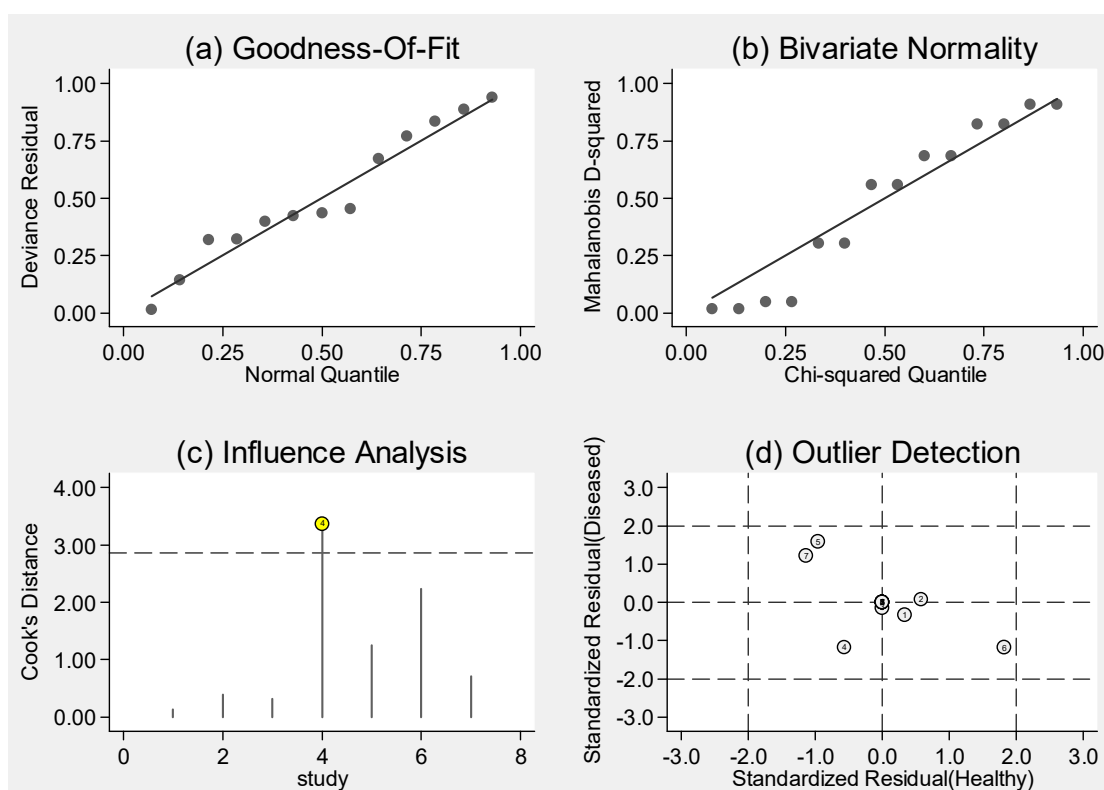
Figura 141 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status* N), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Os resultados para Goodness-of-fit, teste de normalidade bivariada, análise de influência e detecção de *outliers* são apresentados na Figura 142. Não há evidência da presença de *outliers* dentro deste grupo de estudos, porém um deles parece exercer maior influência nos resultados em relação aos demais.

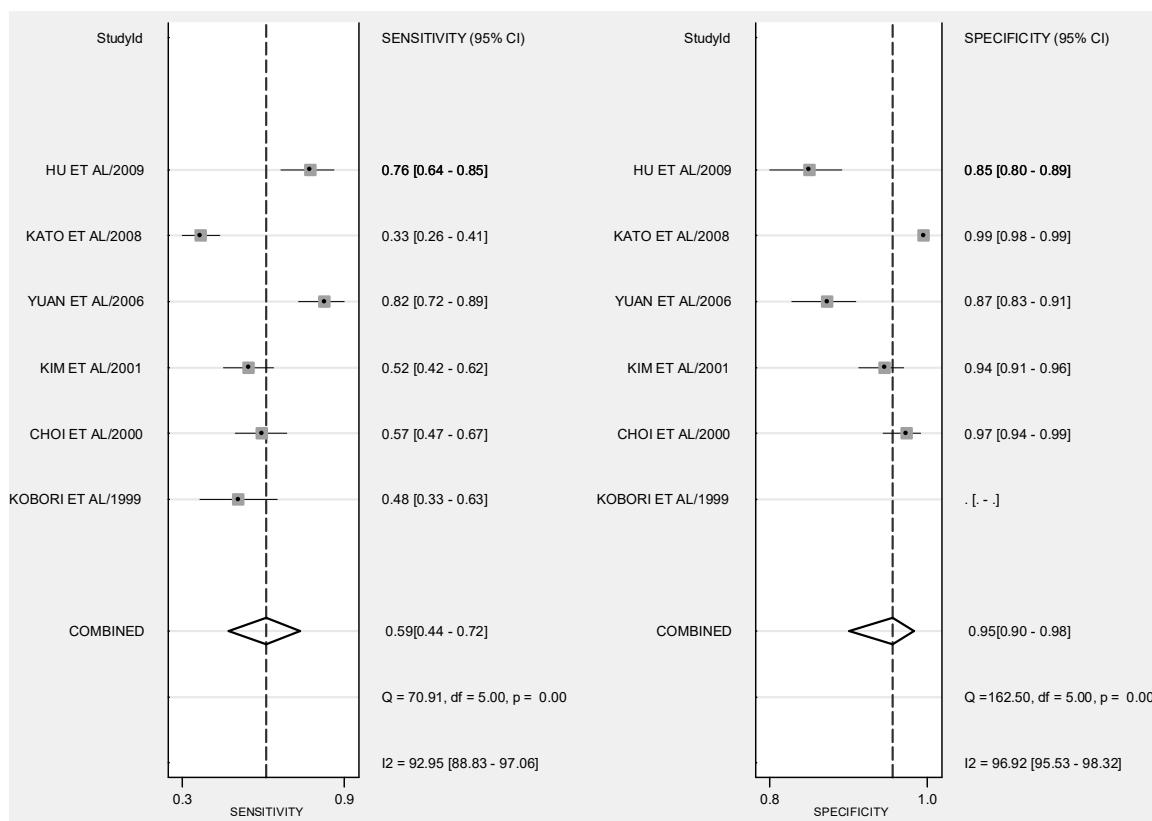
Figura 142 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Optou-se pela realização de uma análise de sensibilidade que correspondesse à retirada do estudo apontado como exercendo maior influência nos resultados, e que apresentava o valor mais baixo para sensibilidade neste grupo. Isto acarretou na melhoria de todas as medidas sumárias deste grupo (Figuras 143 e 144), com aumento na sensibilidade de 55% para 59% (IC 95% 44%–72%), na especificidade de 94% para 95% (90%–98%) e na acurácia de 85% para 88% (IC 95% 85%–91%).

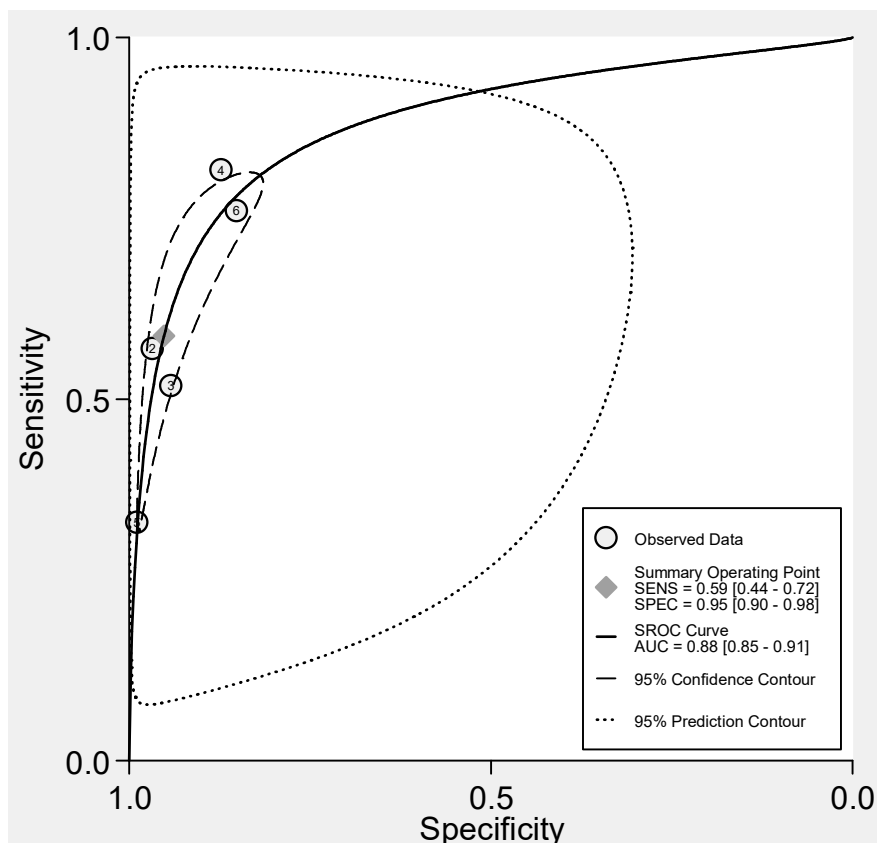
Figura 143 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Também houve ganhos nas demais estimativas, com aumento na razão de verossimilhança positiva de 9,5 para 12,2 (IC 95% 7,1–20,8) e na razão de chances diagnóstica, de 20 para 28 (IC 95% 20–40), e redução na razão de verossimilhança negativa, de 0,48 para 0,43 (IC 95% 0,32–0,59). Entretanto, a avaliação de heterogeneidade continuou sugerindo a existência de heterogeneidade substancial, com as estatísticas chi-quadrado $Q=190,224$ ($p=0,000$) e $I^2=99\%$ (IC 95% 98%–99%).

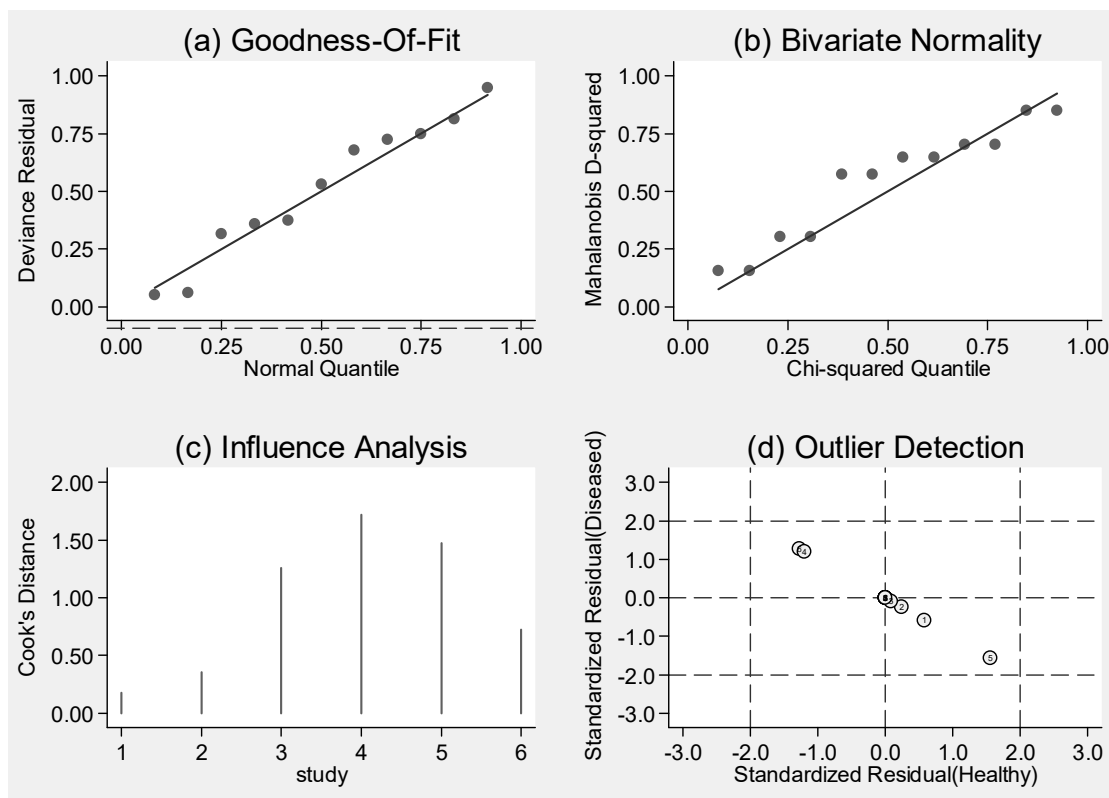
Figura 144 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à análise de sensibilidade para avaliação da acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Havendo a presença de um estudo que não apresentava valor para especificidade, e com o objetivo de avaliar seu possível impacto deste sobre os resultados, ainda que não tenha sido avaliado pelo modelo como um possível *outlier* (Figura 145), uma segunda análise de sensibilidade foi empreendida, com a retirada adicional de Kobori e colaboradores (1999), reduzindo o grupo avaliado para cinco estudos, com 3.505 lesões (sendo 531 positivas para doença e 2.974 sem malignidade).

Figura 145 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à avaliação da acurácia do sistema PET simples no estadiamento ganglionar regional (*status N*), com unidade de análise lesão e tipo histológico carcinoma de células escamosas



Fonte: A autora, 2018.

Nesta nova análise empreendida, houve melhoria apenas marginais em duas das medidas sumárias, com aumento da sensibilidade para 61% (IC 95% 44%–75%) e redução tímida na razão de verossimilhança negativa para 0,41 (IC 95% 0,29–0,60). Parte das medidas mantiveram suas estimativas pontuais inalteradas em relação à análise de sensibilidade anterior, como a especificidade de 95% (IC 95% 88%–98%), acurácia de 88% (IC 95% 85%–91%) e razão de chances diagnóstica em 28 (IC 95% 19–39). Por outro lado, razão de verossimilhança positiva experimentou pior resultado, com redução no seu valor para 11,4 (IC 95% 6,3–20,8).

Avaliação de heterogeneidade a partir das estatísticas chi-quadrado e I^2 continuaram sugerindo a existência de heterogeneidade substancial, com valores semelhantes para as estatísticas chi-quadrado ($Q=191,798$, $p=0,000$) e $I^2=99\%$ (IC 95% 98%–99%).

A partir da reflexão sobre a alteração dos resultados decorrentes das análises de sensibilidade, e pela quantidade reduzida de estudos ainda presente na análise, não foram empreendidas explorações adicionais para este grupo de estudos.

3. Acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância e unidade de análise paciente

3.1 Acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância (status M) por unidade de análise paciente e independente do tipo histológico

Onze estudos apresentaram dados para a unidade de análise paciente e todos os pacientes do estudo, independente do tipo histológico, com uso de PET simples (Quadro 17).

Quadro 17 – Estudos utilizados nas metanálises para avaliação de metástases à distância (*status M*) e unidade de análise paciente, independente do tipo histológico

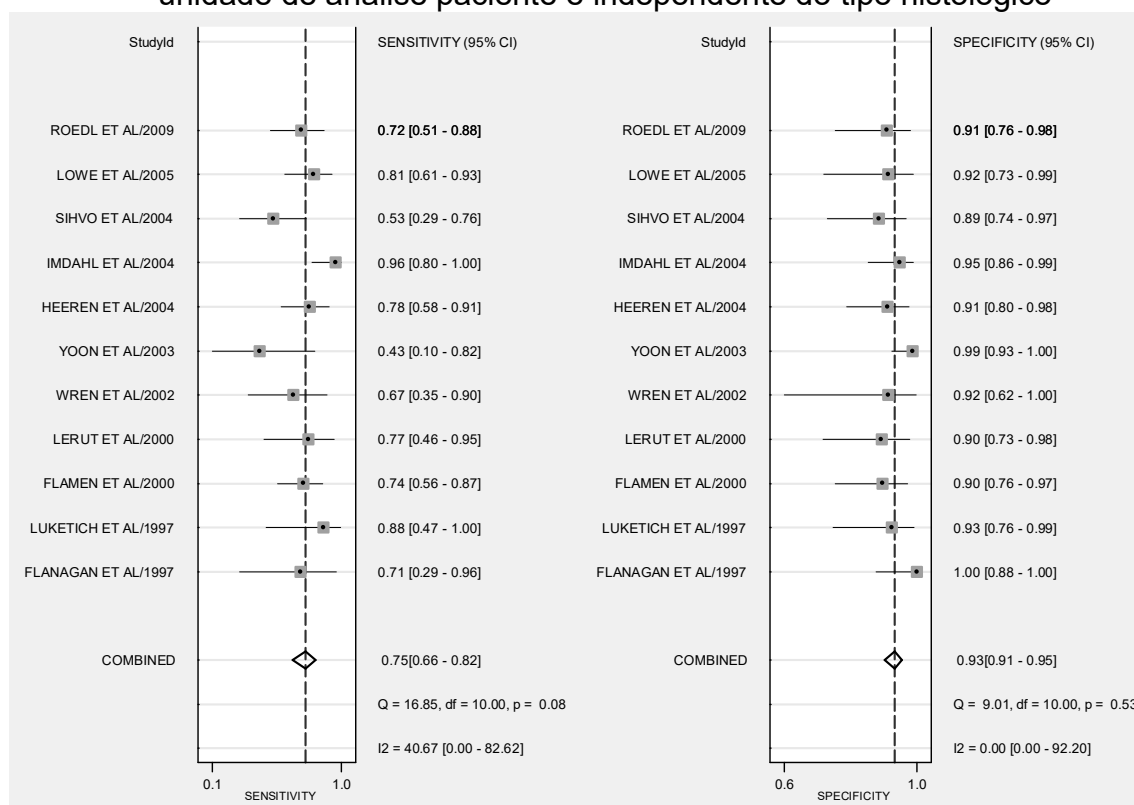
Tipo de PET	Número de estudos	Referências
PET simples	11	Flanagan et al. (1997); Luketich et al. (1997); Flamen et al. (2000); Lerut et al. (2000); Wren et al. (2002); Yoon et al. (2003); Heeren et al. (2004); Imdahl et al. (2004); Sihvo et al. (2004); Lowe et al. (2005); Roedl et al. (2009).

Fonte: A autora, 2018.

Estes incluíram um total de 614 pacientes, sendo 203 doentes e 411 não doentes. A probabilidade de doença pré-teste foi de 33% neste grupo. As medidas combinadas apontam para sensibilidade de 75% (IC 95% 66%–82%), considerada moderada, e uma alta especificidade, com medida combinada de 93% (IC 95% 91%–95%) (Figura 146). Destacou-se dentro deste grupo de estudos o trabalho de Yoon (2003), por ter apresentado sensibilidade inferior à 50% e intervalo de confiança amplo para esta medida. Por outro lado, Imdahl (2004) foi o único trabalho a apresentar sensibilidade superior a 90%. Quanto à especificidade, todos os

estudos apresentaram medidas entre 89% e 100%, destacando-se apenas o intervalo de confiança mais amplo de Wren e colaboradores (2002), de 62% a 100%.

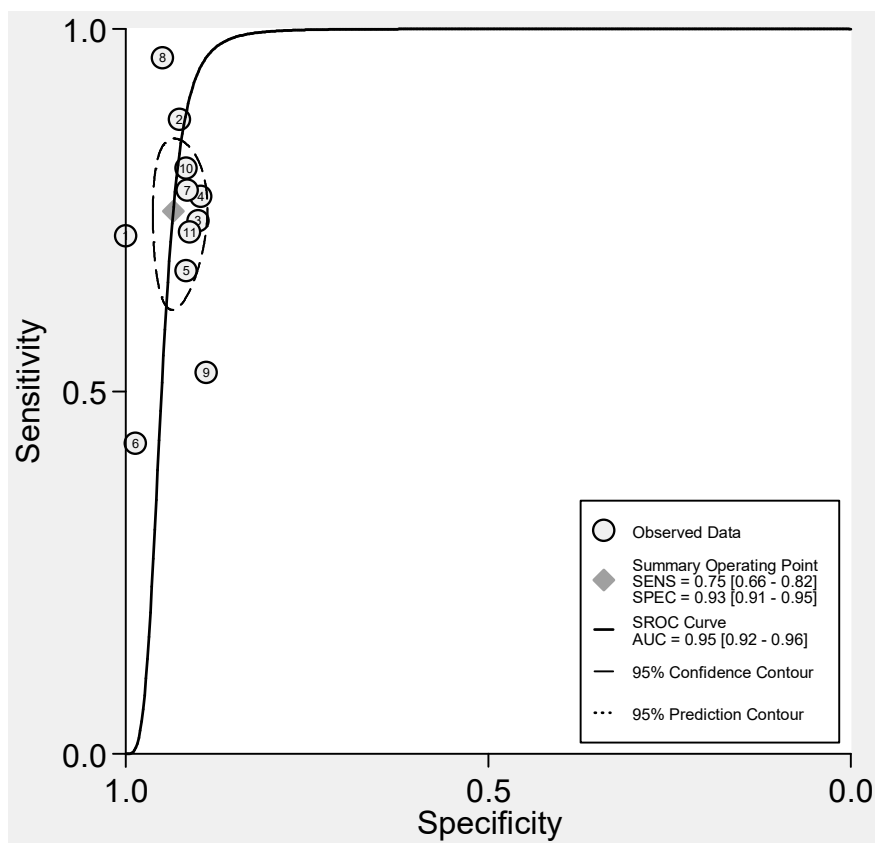
Figura 146 – Gráfico de Forest relativo à acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

A área sob a curva indicou uma acurácia de 95% (IC 95% 92%–96%), que corresponde um valor alto para acurácia (Figura 147). Estimativa para razão de chances diagnóstica correspondeu a 42 (IC 95% 24–75), para razão de verossimilhança positiva a 11,4 (IC 95% 7,8–16,7) e para razão de verossimilhança negativa a 0,27 (IC 95% 0,20–0,37). Os três valores apontam para um bom desempenho informacional da tecnologia.

Figura 147 – Curva SROC com intervalos de confiança e contorno de predição relativa à acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico

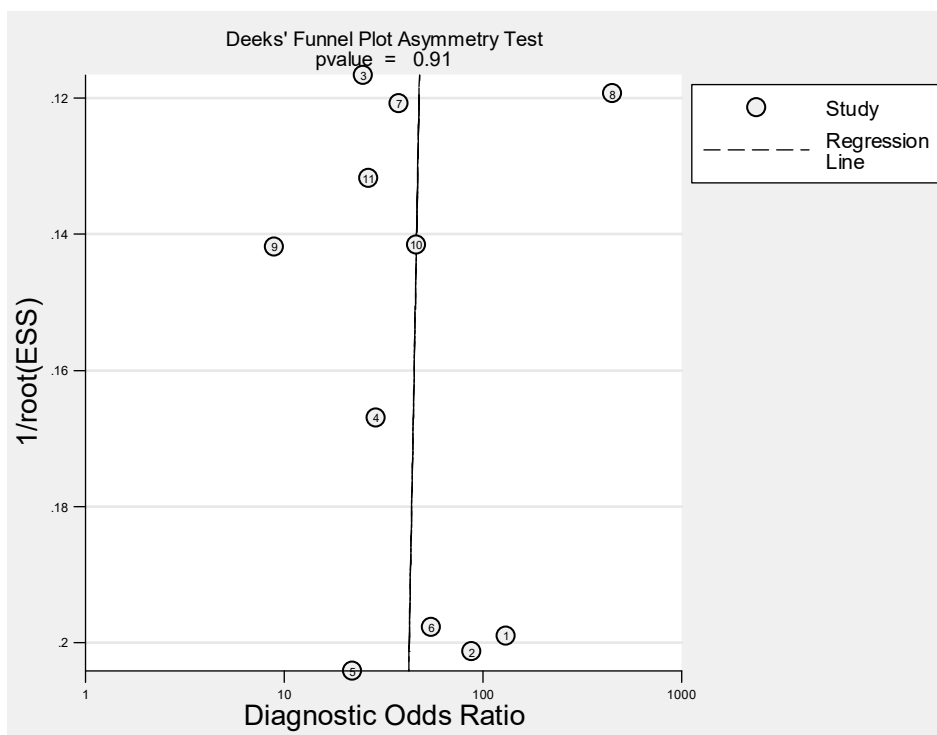


Fonte: A autora, 2018.

Avaliação da heterogeneidade a partir das estatísticas chi-quadrado e I^2 apontam para a ausência de heterogeneidade substancial, com $Q=0,549$ ($p=0,380$) e $I^2=0\%$ (IC 95% 0%–100%). A partir desta constatação, decidiu-se pela não realização de análise por metaregressão para este grupo de estudos. Esta ausência de heterogeneidade significativa possivelmente foi um dos fatores contribuintes para o formato apresentado da curva SROC, com traçado constricto da linha correspondente ao intervalo de confiança de 95%.

Para este grupo de estudos, não houve evidência da presença de viés de publicação estatisticamente significativa, com estatística gerada pelo teste de assimetria de Deeks apresentando $p=0,91$ (Figura 148 e Tabela 73).

Figura 148 – Viés de publicação apreciado pelo gráfico de Funil relativo acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 73 – Testes estatísticos para efeitos de estudos pequenos ou viés de publicação, gerados conjuntamente com o gráfico de Funil, relativo à acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico

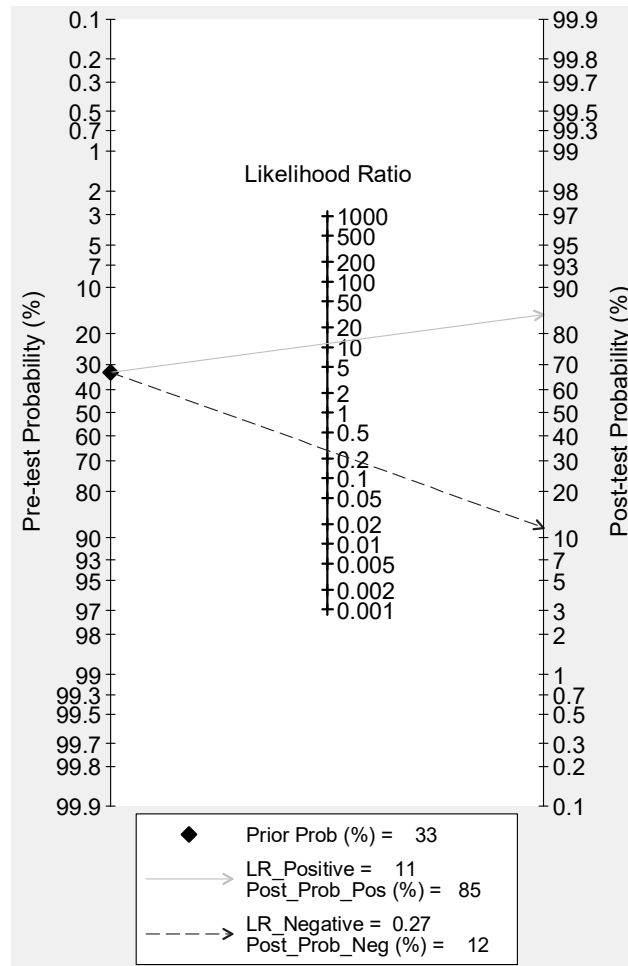
	Coef.	Erro padrão	t	P > t	I.C. 95%	
					inf.	sup.
viés	-1,43006	11,8128	-0,12	0,906	-28,15247	25,29235
intercepto	4,035433	1,7433	2,31	0,046	0,0918131	7,979052

Legenda: Coef. – coeficiente; I.C. – intervalo de confiança; inf. – inferior; sup. – superior.

Fonte: A autora, 2018.

A partir do gráfico de Fagan que simula um ambiente onde a prevalência de doença corresponde à probabilidade pré-teste (33%), obteve-se probabilidades pós-teste de doença de 85% (positiva) e 12% (negativa) (Figura 149).

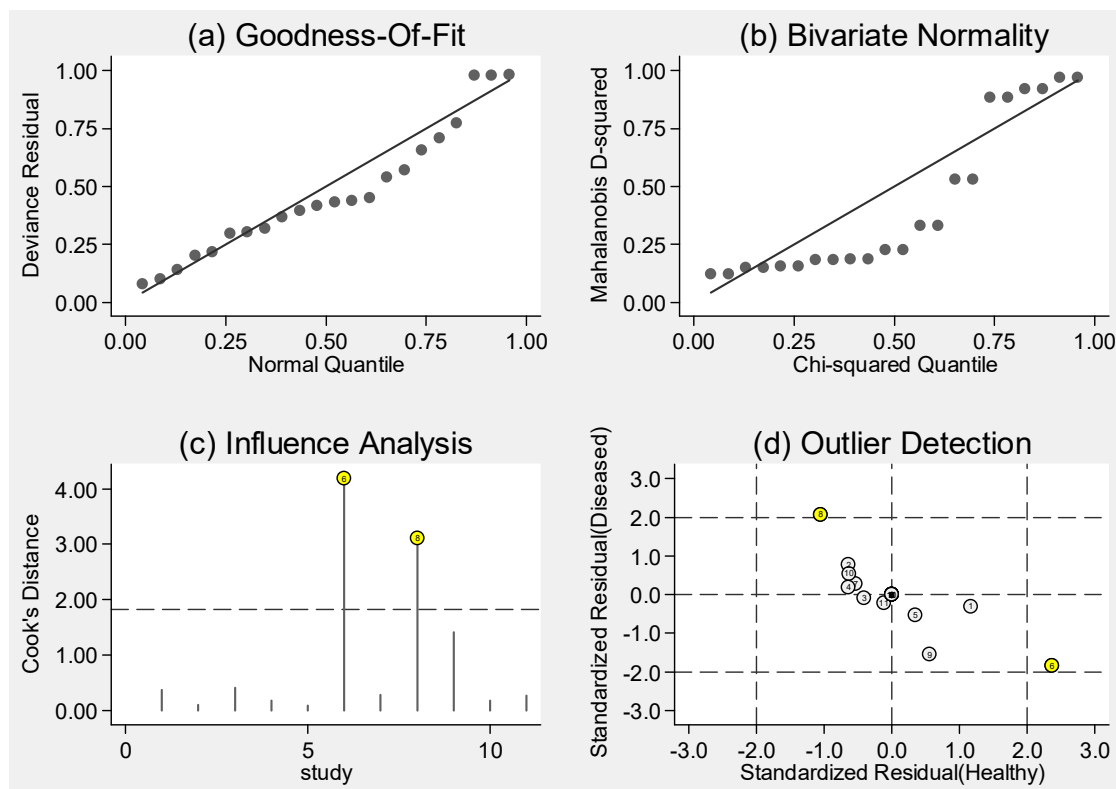
Figura 149 – Gráfico de probabilidade de doença pré e pós teste, relativo acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

Por fim, a Figura 150 apresenta os gráficos relativos ao ajuste de modelo, e que permitem avaliar a presença, entre outras coisas, de possíveis *outliers*. Apesar da ausência de heterogeneidade significativa entre os resultados dos estudos, percebeu-se possível presença de dois estudos *outliers*, e que parecem ter exercido considerável influência nos resultados do grupo.

Figura 150 – Gráficos de (a) Goodness-of-fit, (b) teste de normalidade bivariada, (c) análise de influência e (d) detecção de *outliers*; relativos à acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

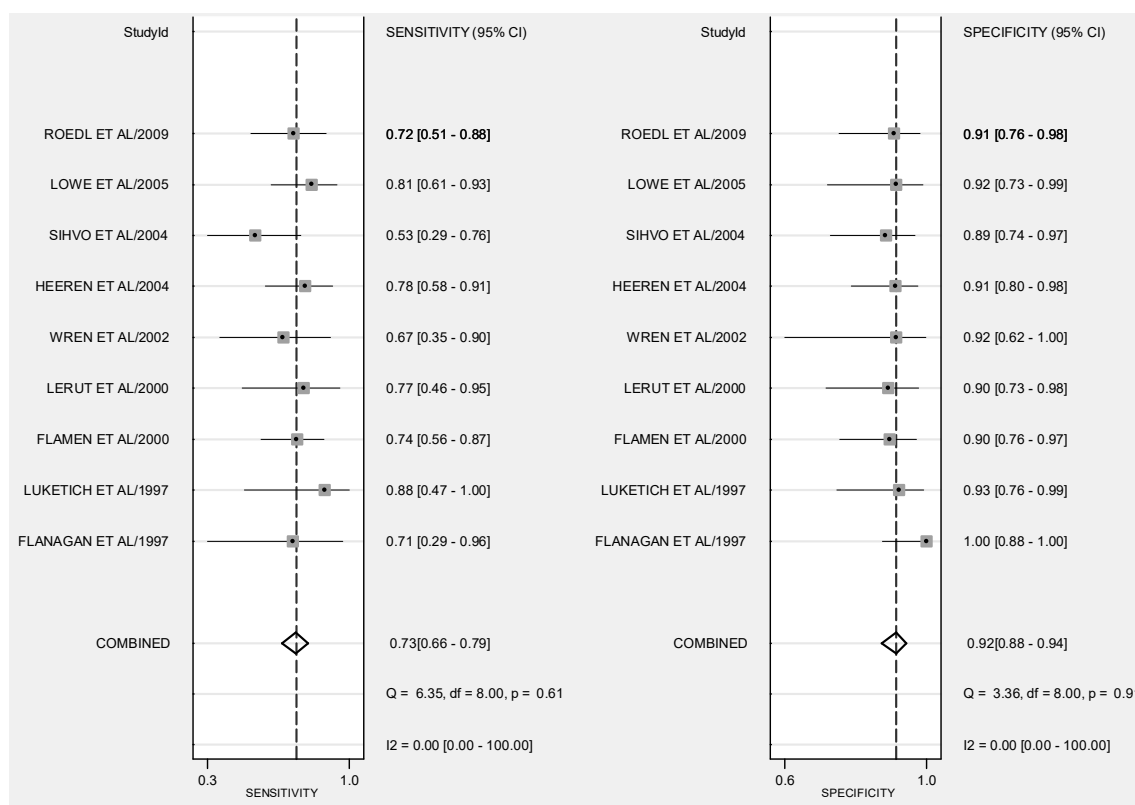
Desta maneira, com o objetivo de observar o potencial impacto sobre os resultados da retirada destes estudos destoantes, realizou-se nova análise sem a presença dos estudos de Yoon (2003) e Imdahl (2004).

Essa retirada acarretou em reduções marginais nos valores estimados para sensibilidade, de 75% para 73% (IC 95% 66%–79%), especificidade, de 93% para 92% (88%–94%) (Figura 151). Houve, ainda, redução nos valores para acurácia, de 95% para 91% (IC 95% 88%–94%), RVP, de 11,4 para 8,8 (IC 95% 5,9–13,2), e da razão de chances diagnóstica, de 42 para 30 (IC 95% 17–52). Houve aumento no valor apenas da estimativa para RVN, de 0,27 para 0,29 (IC 95% 0,23–0,38). Todas as alterações foram no sentido de piora no desempenho diagnóstico da tecnologia.

Com as alterações realizadas, as estimativas chi-quadrado e I^2 passaram a apontar para interpretações distintas. Enquanto $Q=0,000$ com $p=0,500$, I^2 passou a 100% (IC 95% 0%–100%). Desta forma, conclui-se que a retirada dos estudos não

contribuiu positivamente para melhores resultados da tecnologia nem ganhos em redução de heterogeneidade entre os seus resultados.

Figura 151 – Gráfico de Forest relativo à análise de sensibilidade realizada para avaliação da acurácia do equipamento PET simples no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) para unidade de análise paciente e independente do tipo histológico



Fonte: A autora, 2018.

3.2 Acurácia do PET scan no estadiamento no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) por unidade de análise paciente e por tipo histológico

Dois estudos traziam dados para a unidade de análise paciente e tipo histológico adenocarcinoma, enquanto um trabalho apresentou dados para pacientes com tipo histológico carcinoma de células escamosas, em relação ao estadiamento de metástases à distância. Assim, como nas análises para os demais tipos de equipamento PET, não foi possível a realização de síntese quantitativa dos resultados.

Desta forma, na impossibilidade de gerar medidas combinadas de sensibilidade e especificidade para este grupo, a Tabela 74 apresenta os dados individuais de cada estudo, apresentando os valores de VP, FP, FN e VN, assim como sensibilidade, especificidade, acurácia, VPN e VPP individuais de cada estudo, agrupados por tipo histológico.

Percebe-se, mesmo na ausência da análise quantitativa, a variabilidade de resultados dos estudos. Enquanto a maioria dos estudos apresenta valores de sensibilidade extremamente baixos, Roedl e colaboradores (2009) obteve valor de sensibilidade igual ou superior à 80% para o estadiamento à distância do adenocarcinoma, e para carcinoma de células escamosas, o estudo teve valor de sensibilidade de apenas 43%. Por outro lado, todos os estudos apresentaram especificidade ao menos moderada, superior à 89%, independente do tipo histológico.

Tabela 74 – Resultados dos estudos para análise de metástases à distância (*status M*) e unidade de análise paciente, por tipo histológico e tipo de tecnologia PET utilizada

Tipo histológico	Nº estudos	Autor	VP	FP	FN	VN	Sens	Esp	Ac	VPP	VPN
Adenocarcinoma	2	Sihvo et al. (2004)	10	4	9	32	52,6	88,9	76,4	71,4	78,0
		Roedl et al. (2009)	20	1	5	33	80,0	97,1	89,8	95,2	86,8
Carcinoma de células escamosas	1	Yoon et al. (2003)	3	1	4	73	42,9	98,6	93,8	75,0	94,8

Legenda: Ac - acurácia; Esp - especificidade; FN – falsos negativos; FP – falsos positivos; Nº estudos – número de estudos; VN – verdadeiros negativos; VP – verdadeiros positivos; VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo.

Fonte: A autora, 2018.

4. Acurácia do PET scan no estadiamento de doença metastática à distância e unidade de análise lesão

Apenas três estudos avaliando metástases à distância (*status M* da doença) trouxeram dados para a unidade de análise lesão (metástase ou linfonodo), quando: Kneist e colaboradores (2003), Roedl e colaboradores (2009) e Tan e colaboradores (2014). A Tabela 75 apresenta os dados individuais destes estudos, para todos os

pacientes, por tipo de tecnologia PET avaliada. Enquanto a especificidade é sistematicamente elevada, a sensibilidade mostra-se extremamente variada, novamente se destacando o estudo de Roedl (2009).

Tabela 75 – Acurácia do PET *scan* no estadiamento no estadiamento de doença metastática à distância (*status M*) por unidade de análise lesão, independente do tipo histológico e segundo o tipo de equipamento PET

Grupo	Nº estudos	Autor	VP	FP	FN	VN	Sens	Esp	Ac	VPP	VPN
PET simples	2	Kneist et al. (2003)	7	1	13	7	35,0	87,5	50,0	87,5	35,0
		Roedl et al. (2009)	29	2	16	37	64,4	94,9	78,6	93,5	69,1

Legenda: Ac - acurácia; Esp - especificidade; FN – falsos negativos; FP – falsos positivos; Nº estudos – número de estudos; VN – verdadeiros negativos; VP – verdadeiros positivos; VPN – valor preditivo negativo; VPP – valor preditivo positivo.

Fonte: A autora, 2018.