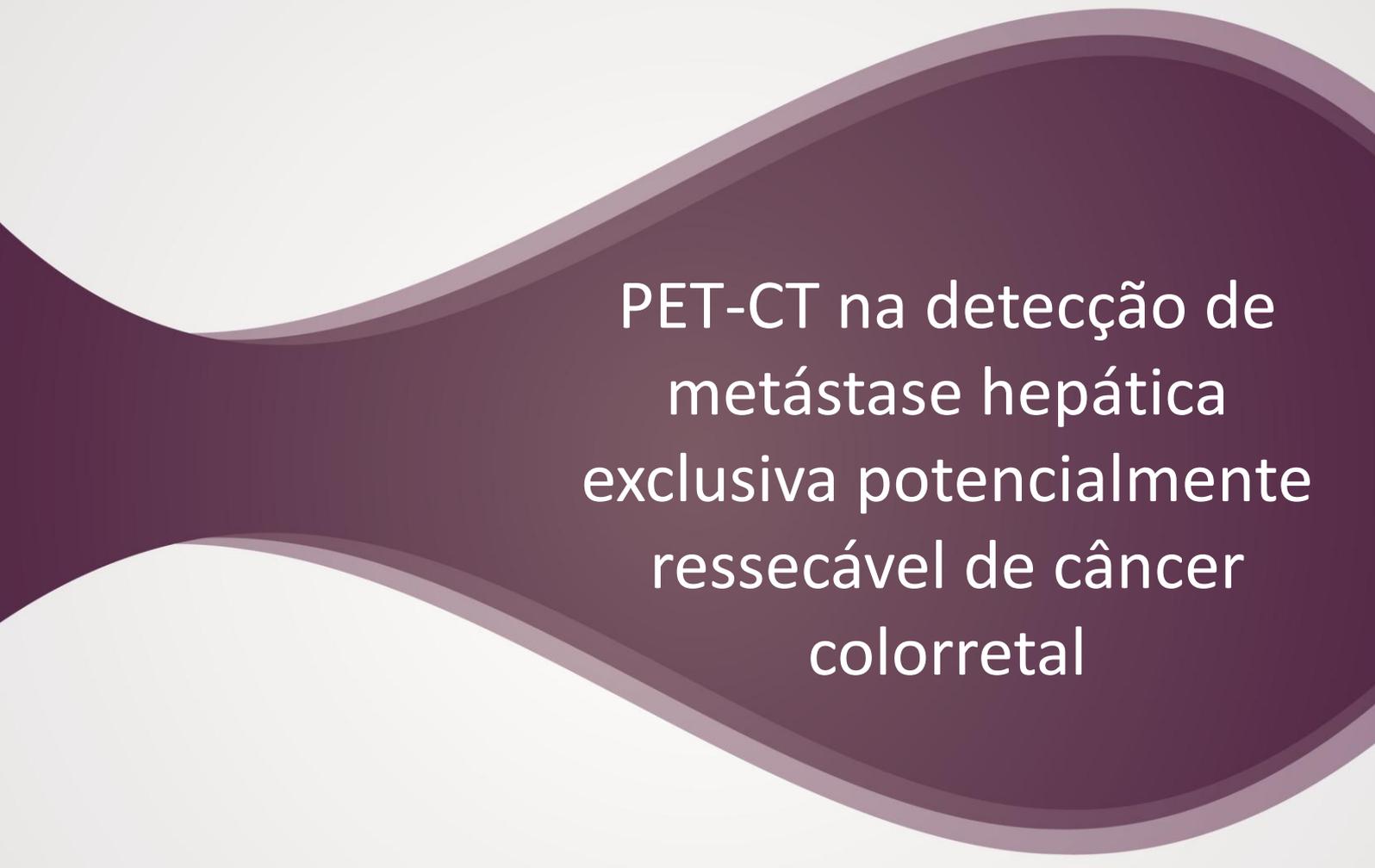


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



PET-CT na detecção de
metástase hepática
exclusiva potencialmente
ressecável de câncer
colorretal

Abril de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 106

2014 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 8º andar, sala 853 - Edifício Sede

CEP: 70058-900, Brasília/DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.conitec.gov.br/

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	A DOENÇA	2
2.	A TECNOLOGIA	5
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	9
4.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	10
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	12
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	12
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	13
8.	CONSULTA PÚBLICA	13
9.	DELIBERAÇÃO FINAL	15
10.	DECISÃO	15
11.	REFERÊNCIAS.....	16

1. A DOENÇAⁱ

Apesar de apresentar uma ampla variação de frequência em todo o mundo, o câncer colo-retal e uma das neoplasias mais incidente, representando a terceira causa mais comum de câncer no mundo, em ambos os sexos, e a segunda causa em países desenvolvidos (BRASIL/INCA, 2007).

Corresponde ainda a segunda causa de mortes por neoplasias no mundo ocidental. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, mas a incidência de câncer de reto e cerca de 20% a 50% maior em homens na maioria das populações. O tipo histológico mais prevalente é o adenocarcinoma. É uma doença tratável e frequentemente curável quando restrita apenas ao intestino. Sua mortalidade é considerada baixa, refletindo um prognóstico relativamente bom. A sobrevida global em cinco anos é de 40-50% e não são observadas diferenças muito grandes entre países desenvolvidos ou em desenvolvimento.

No Brasil, o câncer colo-retal é a quinta neoplasia mais incidente. O número de casos novos estimados para o Brasil, no ano de 2008, é de 12.490 casos em homens e de 14.500 em mulheres, o que corresponde a um risco estimado de 13 casos novos/100 mil homens e de 15/100mil mulheres (BRASIL/INCA, 2007). Em termos de variação regional, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, em homens este câncer é o terceiro mais frequente na região Sudeste (19/100.000), ocupa a quarta posição nas regiões Sul (21/100.000) e Centro-Oeste (10/100.000), e a quinta e sexta, respectivamente, no Nordeste (4/100.000) e Norte (3/100.000). No caso das mulheres, é o segundo mais frequente na região Sudeste (21/100.000), terceiro mais frequente nas regiões Sul (22/100.000), Centro-Oeste (11/100.000) e Nordeste (6/100.000) e ocupa a quinta posição em termos de incidência no Norte (4/100.000). Em relação à idade, mais de 50% dos casos manifestam-se em indivíduos com mais de 60 anos (média de 67 anos), sendo o risco deste câncer tanto maior, quanto maior a faixa etária (risco de 0,05 até 39 anos e 4,3 entre 60 e 80 anos) (HABR-GAMA, 2005).

Em termos de mortalidade, os cânceres de cólon e reto representaram, no período 2002-2006, 6,1% do total de mortes por câncer em homens e 8,2% em mulheres. Para o período entre 2000 e 2006, as taxas de mortalidade por este câncer, ajustadas por idade pela população brasileira de 2000, variaram entre 1,80/100.000 na região Norte e 7,94/100.000 no Sul, para os homens; e entre 2,17/100.000, nas regiões Norte e Nordeste, e 6,87/100.000, no Sul, para as mulheres. A taxa de mortalidade pela neoplasia vem em ascensão: entre

ⁱ Texto do estudo: Caetano R, Favoreto CAO, Fortes CPDD, Bastos CRG, Gonçalves FANI, Costa e Silva FV, Oliveira IAG, Rodrigues RRD, Silva RM. Uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) no Diagnóstico, Estadiamento e Reestadiamento dos Cânceres de Cólon e Reto. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS. Relatório de Pesquisa nº4, Projeto PET-scan II, 2009.

1999/2000 e 2005/2006, a mesma cresceu entre 18,8% (sudeste) e 76,6% (nordeste) entre os homens; entre as mulheres, para o mesmo período, a variação foi entre 14,6% (sudeste) e 50,8% (nordeste); em parte, tal deveu-se a um melhor diagnóstico e a melhorias no preenchimento dos atestados de óbito em algumas regiões. Para o mesmo período, o número médio de anos potenciais de vida perdidos (AVP) por neoplasias do cólon e reto, por 1.000 habitantes (partindo da premissa do limite superior da expectativa de vida de 80 anos) pode ser estimado em 884.512 anos; para 1000 homens, os AVP pela condição situam-se em 246.363 e, para as mulheres, esta estimativa situa-se em 433.614 anosⁱⁱ.

O fator de risco mais importante para este tipo de neoplasia e a história familiar de câncer de cólon e reto e predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino (como as poliposes adenomatosasⁱⁱⁱ), além de uma dieta com base em gorduras animais, baixa ingestão de frutas, vegetais e cereais (NEVES et al, 2006); assim como consumo excessivo de álcool e tabagismo. A prática de atividade física regular está associada a um baixo risco de desenvolvimento do câncer. Idade também é considerada um fator de risco, uma vez que tanto a incidência como a mortalidade aumentam com o aumento da idade.

O câncer colo-retal produz, com frequência, sintomas pouco perceptíveis aos doentes, até que a doença esteja em fase avançada. Entretanto, tem a particularidade de exibir lesão precursora conhecida, que é o pólipo adenomatoso. O tempo estimado para aparecimento do adenoma, seu crescimento e transformação em tumor é superior a 10 anos, período este suficientemente longo para permitir sua identificação, ressecção e, portanto, prevenção do câncer.

A detecção precoce de pólipos adenomatosos e de cânceres localizados é possível pela pesquisa de sangue oculto nas fezes e através de métodos endoscópicos. Devido à alta incidência desta doença, a identificação de grupos de alto risco e a realização nestes de testes de screening devem ser partes dos cuidados que visem o diagnóstico precoce. Existe muita discussão se testes de rastreamento são recomendados para todas as pessoas de 50 anos ou

ⁱⁱ Dados obtidos a partir do Atlas de Mortalidade por Câncer do Inca, disponibilizado no endereço eletrônico <http://mortalidade.inca.gov.br/index.jsp>.

ⁱⁱⁱ Algumas condições hereditárias possuem forte associação com o desenvolvimento de neoplasias de cólon e reto não esporádico. Uma delas é o câncer colo-retal não relacionada a polipose heredo-familiar (HNPCC), doença autossômica que se caracteriza pelo desenvolvimento de neoplasias do intestino grosso e outros cânceres (endométrio, estômago, intestino delgado, retroperitônio, trato urinário, ovários e cérebro, etc. A outra é o câncer colo-retal relacionado a polipose heredo-familiar (FAP) forma clássica e a polipose familiar atenuada (FAPA), síndromes poliposas (adenomas) comumente transmitidas por gene autossômico dominante e que caracterizam-se pelo aparecimento, na puberdade, de centenas de adenomas polipoides ou sesséis ao longo do intestino grosso, mais numerosos nos segmentos distais, com o potencial, se não tratados, para, em 100% dos casos, darem origem ao câncer do intestino grosso, na maioria das vezes ocorrendo entre os 35 e 40 anos de idade (SANTOS JR, 2007).

mais, não incluídas em critérios de risco alto ou moderado^{iv}. Mesmo em países com recursos abundantes, como os EUA, tem se encontrado dificuldades na realização de avaliação diagnóstica por exames endoscópicos em pacientes com presença de sangue oculto nas fezes, impossibilitando a implantação de rastreamento populacional. O objetivo dessa estratégia não é diagnosticar mais pólipos ou mais lesões planas, mas sim, diminuir a incidência e a mortalidade por este tipo de câncer na população alvo.

A sobrevida para este tipo de neoplasia é considerada boa, se a doença for diagnosticada em estágio inicial (NEVES et al, 2005). Entretanto, somente 41% de todos os tumores coloretais são diagnosticados e tratados em estágio localizado, sem envolvimento linfático. O índice de sobrevida de 5 anos, quando o tumor é circunscrito a parede retal e de 70%, baixando para 40% para aqueles com doença não localizada. Nos doentes cujo câncer é detectado em fase assintomática, o índice de sobrevida de 5 anos alcança 90%. Este relativo bom prognóstico faz com que o câncer colorretal seja o segundo tipo de câncer mais prevalente em todo o mundo com aproximadamente 2,4 milhões de pessoas vivas diagnosticadas com esta neoplasia. (WIERING, 2005; HABR-GAMA, 2005)

Metástases para fígado, cavidade abdominal e áreas extra-abdominais, já presentes ao diagnóstico, são comuns, da mesma forma que a doença recorrente após a ressecção cirúrgica do tumor primário. O fígado é o principal local de metástases extraganglionares de CCR, porque é o primeiro órgão maior atingido pela drenagem venosa da região. Metástases para esse órgão é a principal causa de morte nestes pacientes; aproximadamente 20% deles possuem lesões metastáticas em fígado quando o tumor primário é identificado, e outros 25% podem desenvolver lesões metastáticas nos anos seguintes à ressecção do tumor intestinal (STEWART et al, 2004). A maioria das metástases extra-hepáticas localiza-se no pulmão.

O prognóstico e o manejo terapêutico, bem como o risco de recorrência, dependem do estágio do tumor primário. São fatores de risco importantes: a profundidade da invasão tumoral na parede intestinal, presença e extensão do envolvimento linfático, situação da margem de ressecção, presença de invasão vascular e perineural, grau de diferenciação celular e o local do carcinoma original. Comprometimento a distância é outro elemento importante. Quanto mais elevado os estádios T e N, mais provável é a ocorrência de metástases a distância.

^{iv} São classificados como de risco moderado os pacientes com história familiar de CCR em um ou mais parentes de primeiro grau, história pessoal de pólipo maior do que um centímetro ou múltiplos pólipos de qualquer tamanho e os indivíduos com antecedente pessoal de CCR tratado com intenção curativa. Já os de alto risco incluem os indivíduos com história familiar de CCR hereditário na forma de polipose adenomatosa familiar ou câncer colo-retal hereditário sem polipose (HNPCC), ou com diagnóstico de doença inflamatória intestinal na forma da pancolite ou colite esquerda (HABR-GAMA, 2005).

As taxas de recorrência para T1-2 N0M0 são em torno de 17,6%, enquanto para T3N0M0 e T1-2-3N1M0 chegam a, respectivamente, de 23,4% e 43,7% (FARIA et al, 2005), enfatizando a importância do estadiamento em todo tumor recém-diagnosticado.

A cirurgia e a terapia primária para o câncer colo-retal e, no caso das neoplasias não metastizadas, e frequentemente curativa, como também o e no caso de pacientes com doença recorrente confinada. Para pacientes selecionados com doença recorrente confinada ao fígado, ressecção cirúrgica das metástases e o tratamento de escolha, com uma taxa de sobrevida de mais de 40% com excisão cirúrgica completa (HARMON et al, 1999 apud BARKER et al, 2005). Ressecabilidade das lesões hepáticas esta baseada em um numero limitado de lesões, na sua localização intra-hepática (acessibilidade), na ausência de envolvimento vascular maior, ausência ou doença extra-hepática limitada, e suficiente reserva funcional do orgao (MSAC, 2007). Ablação por radiofrequência pode ser utilizada para tratar metástases hepáticas inoperáveis de câncer colo-retal (BARKER et al, 2005). No caso de metástases pulmonares isoladas, recentes evidências indicam que a sobrevida apos sua ressecção e similar aquela observada após ressecção de metástases hepáticas (GARDEN et al 2006).

A morbidade e os custos associados a cirurgia de pacientes com tumores não ressecáveis podem ser evitadas por métodos mais efetivos de estadiamento tumoral.

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

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

2. A TECNOLOGIA^v

A PET (do inglês Positron Emission Tomography) é uma técnica de diagnóstico por imagens do campo da medicina nuclear desenvolvida no início dos anos 70, logo após a

^v Texto do trabalho: Caetano R, Favoreto CAO, Fortes CPDD, Bastos CRG, Gonçalves FANI, Costa e Silva FV, Oliveira IAG, Rodrigues RRD, Silva RM. Uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) no Diagnóstico, Estadiamento e Reestadiamento do Câncer de Pulmão. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS. Relatório de Pesquisa nº7, Projeto PET-scan II, 2009.

tomografia computadorizada. Ela utiliza traçadores radioativos e o princípio da detecção coincidente para medir processos bioquímicos dentro dos tecidos. Diferentemente de outras tecnologias de imagem voltadas predominantemente para definições anatômicas de doença — como os raios-X, a tomografia computadorizada (TC) e a imagem por ressonância magnética (MRI) — a PET avalia a perfusão e a atividade metabólica tissulares, podendo ser utilizada de forma complementar ou mesmo substituta a estas modalidades. Porque as mudanças na fisiologia tumoral precedem as alterações anatômicas e porque a PET fornece imagens da função e da bioquímica corporais, a tecnologia é capaz de demonstrar as alterações bioquímicas mesmo onde não existe (ainda) uma anormalidade estrutural evidente, permitindo o diagnóstico mais precoce (JONES, 1996; BLUE CROSS e BLUE SHIELD, 2002).

A tecnologia utiliza derivados de compostos biologicamente ativos ou fármacos, marcados com emissores de pósitrons e que são processados internamente de uma maneira virtualmente idêntica às suas contrapartidas não-radioativas, fornecendo o mecanismo para registrar a atividade metabólica in vivo. A distribuição desses compostos pode ser medida com um tomógrafo PET, que produz imagens e índices quantitativos dos tecidos e órgãos corporais.

Em estudos na área de oncologia, um aumento na utilização da glicose pelas células cancerosas é a racionalidade subjacente ao uso comum do 18F-fluoro-2-deoxiglicose (FDG), um análogo da glicose, como um radiotraçador (ROHREN et al, 2004) As diferenças de metabolismo entre o tecido normal e neoplásico conduzem a um grande contraste na captação do radiofármaco e a estabilidade in vitro e meia vida prolongada do FDG (cerca de 110 min) permitem seu transporte de centros com ciclotron, onde são produzidos, a outros com o tomógrafo PET. A interpretação das imagens pode ser feita de forma qualitativa ou visual ou semiquantitativa, usando índices de captação como o SUV (Standardized Uptake Value), que se define como o quociente entre a captação do FDG na lesão e a captação média no resto do organismo. Seu cálculo é influenciado por diversos fatores: dose injetada, peso do paciente, distribuição do FDG no organismo, níveis endógenos de glicose, momento de aquisição do estudo, tamanho da lesão, tamanho e localização da região de interesse, etc. O uso desse índice facilita a comparação entre estudos evolutivos; é útil para avaliar a resposta terapêutica em um paciente individual e ajuda na diferenciação entre lesões benignas e malignas (valor de corte usual em torno de 2,5-3,0); entretanto, a forma mais frequentemente utilizada de avaliação das imagens é a comparação qualitativa — e, portanto, mais subjetiva — entre as áreas (FONT, 2007).

A PET é uma tecnologia de imagem complexa, custosa e multicomponente. Diferentemente do TC e da MRI, em que a tecnologia de imagem é constituída apenas pelo

equipamento de imagem per se (o tomógrafo ou scanner), no caso da PET os sistemas envolvem não apenas os aparelhos que detectam a radiação resultante do decaimento do pósitron (que dará origem à imagem reconstruída), mas ainda o conjunto de equipamentos relacionados à produção dos radionuclídeos e sua posterior combinação a elementos biológicos (ciclotrons e geradores, e unidades de síntese), para que venham a funcionar como um radiotraçador^{vi}.

O scanner PET é um equipamento similar, em aparência, ao tomógrafo computadorizado, que detecta a radiação resultante da aniquilação do pósitron e do elétron combinados. Os vários tipos de tomógrafos existentes diferenciam-se, fundamentalmente, em relação a duas variáveis o material e número dos detectores, e os diversos arranjos geométricos desses detectores nos sistemas PET que respondem por diferenças na resolução espacial, na sensibilidade e na qualidade final das imagens obtidas. Na atualidade, existem quatro designs dominantes no mercado: (1) tomógrafos PET com anel completo, operando em duas ou três dimensões; (2) tomógrafos PET com anel rotatório parcial; (3) gama-câmaras modificadas para imagem coincidente; e (4) gama-câmaras modificadas com colimador de alta-energia para fótons de 511 keV. Cada um desses sistemas possui uma relação custo/performance diferente, relação esta que precisa ser levada em conta nos estudos de acurácia diagnóstica desta tecnologia de imagem; apenas os dois primeiros tipos de design — também chamados de sistemas PET dedicados — são indicados para exames nos cânceres mamários.

A tomógrafo PET melhorou significativamente seu desempenho desde o início do seu desenvolvimento^{vii}, com as unidades PET mais recentes apresentando resolução de 4 a 5mm. FDG-PET e TC fornecem, respectivamente, informação funcional e anatômica; ainda que a PET tenha uma grande resolução de contraste, sua resolução espacial é baixa, enquanto a TC possui alta resolução espacial, permitindo um melhor reconhecimento anatômico e, quando utilizada com contraste injetável, fornecendo informações sobre o fluxo vascular e permeabilidade tissular. Mais recentemente, na tentativa de suprir as carências de uma tecnologia com os benefícios da outra, surgiu o PET-TC. Integração das duas modalidades pode tomar três formas: (1) fusão visual das imagens, com as imagens feitas pelas duas tecnologias sendo examinadas e comparadas próximas umas das outras e a fusão tomando lugar na mente do examinador; (2) integração de imagens obtidas em separado, realizada com um software de fusão de imagens; entretanto, diferenças nas velocidades do leito e na posição do paciente e o

^{vi} Para descrição mais detalhada da base técnica da PET e dos componentes da tecnologia, ver CAETANO et al, 2004.

^{vii} Para maiores detalhes, ver CAETANO, 2002; CAETANO et al, 2004.

movimento dos órgãos internos apresentam-se com problemas e desafios a sua utilização; (3) equipamentos híbridos, tomógrafos PET-TC, que registram simultaneamente as imagens anatômica e funcional em um único exame; os dados da TC são empregados para corrigir a atenuação fotônica da dispersão da radiação e os erros de volume parcial da imagem PET, se mostrando com maior acurácia de interpretação (vonSCHULTHESS et al, 2006; BLODGETT et al, 2007). Os primeiros protótipos destes equipamentos híbridos datam de 1998 e os primeiros aparelhos começaram a ser comercializados em 2001; todos os PET-TC atualmente comercializados usam tecnologia TC multi-slice.

A tecnologia é usualmente utilizada em base ambulatorial. Pelo fato de usar radioatividade de meia-vida muito curta, a exposição à radiação é baixa e muito menor que nos procedimentos que utilizam raios-X. Em termos de contra-indicações e riscos, a gravidez é citada como uma contraindicação ao uso porque a imagem de pósitrons requer a administração de um radiofármaco que libera raios gama, expondo o feto à radiação. Mulheres em lactância devem suspender a amamentação dos recém-nascidos 24h antes do procedimento, para reduzir concentração no tecido mamário. Outras contra-indicações relativas incluem claustrofobia, incapacidade de suportar a posição supina por pelo menos 1h ou de cooperação durante o exame.

A PET pode ser menos acurada nos diabéticos porque o FDG é um análogo da glicose; em pacientes com glicemias elevadas (≥ 160 - 180 mg/dL), devem ser tomadas as medidas necessárias para que haja normalização da glicemia antes da realização do exame; nos demais, recomenda-se jejum de 4 horas precedendo o procedimento. Ainda como parte da preparação para o exame, se recomenda evitar exercícios físicos prévios à exploração, indica-se período de repouso mínimo de 60 minutos, e alguns ainda recomendam a administração, 15 minutos antes da injeção do radiofármaco, de um miorelaxante para diminuir a captação muscular fisiológica. Ingestão de líquidos, de modo a prover adequada hidratação e eliminação do FDG, e esvaziamento vesical complementam os procedimentos de preparação. Em crianças, pode ser necessário sedação ou uso de anestésicos, devido à dificuldade de cooperação e imobilização. Não tem sido descritos fenômenos de intolerância nem reações anafiláticas ao FDG (SCHELBERT et al, 1998; BOMBARDIERI et al, 2003; DELBEKE et al, 2007).

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Estudo — Acurácia da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET scan) na Detecção de Recorrência Hepática e à Distância do Câncer de Cólon e Reto ([Estudo Anexado](#))

Equipe: Rosângela Caetano (Coordenador), Carlos José de Andrade, Cesar Augusto Orazem Favoreto, Cláudia Regina Garcia Bastos, Clarisse Pereira Dias Drumond Fortes, Ione Ayala Gualandi de Oliveira, Lais Fraga Mendes da Silva, Rodolfo Rego Deusdará Rodrigues, Rondineli Mendes da Silva

Foi realizada atualização do Parecer Técnico-Científico elaborado para o Ministério da Saúde em 2009 (CAETANO et al, 2009) em relação à acurácia e ao valor clínico desta tecnologia na detecção de metástases hepáticas e à distância de câncer de cólon e reto, bem como sobre sua influência nas decisões de manuseio clínico-terapêutico e seu impacto nos desfechos em saúde nesta condição/indicação.

Manteve-se, para esta atualização, a mesma metodologia e sistemática empregada na primeira versão do PTC com o objetivo de levantar dados mais recentes para alimentar a modelagem do estudo de custo-efetividade (CE) em curso como parte da pesquisa supracitada. Simplificadamente, isto envolveu: (1) pesquisa de avaliações produzidas por agências de ATS, a partir da base de dados da INAHTA; (2) levantamento de protocolos de prática clínica relativos ao uso do PET scan no câncer sob exame, a partir em fontes internacionais (National Guideline Clearinghouse e National Library of Guidelines) e nacionais (projeto Diretrizes da AMB/CFM e sites de sociedades de especialidades); e (3) pesquisa bibliográfica de revisões sistemáticas e metanálises nas bases bibliográficas MEDLINE, COCHRANE, LILACS e SCIELO, empreendidas entre outubro e dezembro de 2011.

Novos produtos foram verificados, sendo três novos relatórios de agências de avaliação de tecnologia de saúde e três novas revisões sistemáticas com metanálise, no total de seis novos trabalhos.

Os novos resultados apenas reforçam as evidências já identificadas. A imagem PET com 18FDG é considerada uma tecnologia útil na detecção de metástases hepáticas e à distância de câncer colo-retal, com evidências de boa qualidade.

Também existem evidências que essa tecnologia pode contribuir para o processo de decisão em manuseio clínico terapêutico, evitando morbidade e custos decorrentes de cirurgias e procedimentos invasivos desnecessários.

4. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Estudo — Análise de Custo-efetividade do Uso da 18FDG-PET/TC no Estadiamento do Câncer Pulmonar de Células Não Pequenas ([Estudo Anexado](#))

Equipe: Rosângela Caetano, Aline Navega Biz, Cláudia Regina Garcia Bastos, Laís Fraga Mendes da Silva, Luciene Fontes Schluckebier, Osvaldo Ulises Garay, Rondineli Mendes da Silva

O uso da Tomografia de emissão de pósitrons é ainda relativamente recente no Brasil e sua incorporação às tabelas de procedimentos do Sistema Único de Saúde vem sendo demandada para diversas indicações oncológicas, uma das quais o câncer diferenciado de tireoide.

Nesta neoplasia, uma das indicações propostas para uso refere à adição da tecnologia aos métodos convencionais para a seleção de candidatos à ressecção cirúrgica de recorrência hepática do CCR após tratamento do tumor primário de cólon e reto, evitando cirurgias desnecessárias, com ônus associados à morbimortalidade dos pacientes e a custos para o sistema de saúde.

Foi realizada uma análise de custo-efetividade do uso da 18FDG-PET/TC em comparação ao método convencional utilizado para seleção de pacientes candidatos à ressecção de metástases hepáticas metacrônicas. A população de referência foi constituída de pacientes adultos, de ambos os sexos, submetidos à ressecção cirúrgica do CCR primário e que, no seguimento de rotina (envolvendo exame clínico e dosagem sérica de CEA), apresentavam níveis crescentes do marcador tumoral e eram identificados como suspeitos de recorrência metastática em fígado. Utilizando um modelo de análise de decisão, foram comparadas as seguintes estratégias diagnósticas: (1) procedimento convencionalmente utilizado, baseado em TC contrastada de tórax, abdômen e pelve, para confirmar (ou refutar) recorrência metastática e potencialmente identificar sítios adicionais de metástases, que pudessem determinar irressuscabilidade das metástases e, conseqüentemente, cirurgias desnecessárias; (2) uso de PET-TC de corpo inteiro para todos os pacientes (3) uso de PET-TC apenas nos pacientes com resultados negativos à TC contrastada. O desfecho de interesse foi a redução do

número de cirurgias desnecessárias, considerando a potencialidade da 18FDG-PET em detectar doença irressuscável e metástases hepáticas e extra-hepáticas previamente não suspeitadas pela técnica convencional. Não foram identificadas diretrizes nacionais acerca do manuseio das metástases hepáticas do CCR e as condutas clínicas e desfechos modelados nas árvores de decisão tomaram por base o disposto em protocolos internacionais de manuseio da condição presentes na literatura e em consulta a especialistas (oncologistas e cirurgiões oncológicos). Os parâmetros clínicos e de acurácia das tecnologias diagnósticas foram baseadas em evidências da literatura; no caso da imagem PET, as medidas de acurácia utilizadas se referiram sempre que possível a PET-TC. A perspectiva utilizada no estudo foi a do sistema público de saúde, sendo a análise realizada considerando o SUS como financiador do sistema. Foram considerados todos os custos médicos diretos associados com a detecção com os métodos convencionais e com a 18FDG PET-TC, bem como o custo da assistência médica, estabelecidos conforme o desfecho em tela. Os custos diretos foram subdivididos em custos do diagnóstico da recorrência metastática, dos procedimentos cirúrgicos e do tratamento não cirúrgico. Os custos dos procedimentos de PET-TC, ainda não presentes nas tabelas de reembolso do SUS, foram estimados em estudo específico pela técnica de microcustos. Valores de outros procedimentos diagnósticos e terapêuticos presentes nas tabelas de pagamento do SUS foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), considerando as tabelas vigentes em abril de 2013. Para examinar o impacto das incertezas do modelo, foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística, considerando os principais parâmetros clínicos, de acurácia das tecnologias e de alguns itens de custo.

O estudo demonstrou que a adição da PET-CT na seleção cirúrgica de pacientes para ressecção hepática é mais acurada e elimina procedimentos cirúrgicos desnecessários decorrentes de doença extra-hepática não diagnosticada em comparação com a abordagem tradicional baseada em TC. Entretanto, os valores por procedimento operatório desnecessário evitado são bastante elevados. Em comparação a estratégia convencional baseada em TC contrastada de tórax, abdômen e pelve, a utilização restrita da PET-TC a pacientes com resultados negativos à TC contrastada apresenta-se, na maioria dos casos, como mais custo-efetiva (R\$ 101.282,70 por cirurgia desnecessária evitada) que o uso da PET-TC para todos (R\$ 118.096,13). Em relação à estratégia que se mostrou mais custo-efetiva — uso da PET-TC restrita aos casos que eram negativos a TC contrastada — os parâmetros que produziram maior impacto nas análises de sensibilidade foram a redução do custo da PET-TC, menor especificidade da TC hepática e a diminuição do custo associado ao tratamento paliativo. Curvas de aceitabilidade construídas com o objetivo de mostrar as probabilidades com que os

resultados de cada opção utilizando 18FDG-PET se mostrariam custo-efetivos mostraram que a estratégia de uso restrito da PET-TC possui 90% de probabilidade de ser custo efetiva em limiar bem inferior a do emprego de PET-TC para todos. Entretanto, considerando o valor de três vezes o PIB per capita brasileiro estimado para 2012, as probabilidades de estas estratégias serem custo-efetivas situam-se apenas em torno de 50%.

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o cálculo do impacto orçamentário foram consideradas as premissas: impacto final (teto de gasto) calculados a partir dos casos incidentes; cobertura no SUS de 75% e a penetração do exame de 100% para as indicações proposta. O cálculo do valor do exame foi de R\$ 2.107,22.

Tabela do SUS: Câncer Colorretal

	INCA – 2012/2013	SUS – (75%)	Adicional R\$ 1.606,80	Integral R\$ 2.107,22
Incidência	30.140	22.605		
Estágio I-IIIa (77%)	23.208	17.406		
Recorrência Hepática (18%)	4.177	3.133	R\$ 5.034.189,56	R\$ 6.602.031,94

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PET é um sistema complexo e de custo elevado, e é uma técnica de diagnóstico por imagens do campo da medicina nuclear, uma modalidade diagnóstica não-invasiva de compostos biologicamente ativos ou fármacos, marcados com emissores de pósitrons, para apreender processos bioquímicos tissulares. A tecnologia complementa ou substitui modalidades de imagem anatômicas e possui benefícios potenciais, entre eles, provisão de melhor informação diagnóstica para estadiamento e avaliação de recidivas; potencial melhoria nos resultados em saúde; além de diminuir os procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários e ter a possibilidade de reduzir os custos da assistência. Em relação à situação do uso do equipamento no Brasil, o equipamento possui registro na ANVISA e sua incorporação se encontra em estágio inicial, com 73 equipamentos instalados, sendo a maioria

no setor privado e que em 2006, mediante publicação de emenda constitucional, houve a quebra do monopólio da União sobre produção, comercialização e uso de radioisótopos de meia-vida curta.

O procedimento está presente no rol de procedimentos da ANS com previsão de aumento no número de indicações em 2013 e o equipamento está presente nos serviços de saúde do SUS mediante a aquisição de PET-CT feita pelo Ministério da Saúde para alguns hospitais, sendo assim, necessário incluir os procedimentos para reembolso dos serviços.

O câncer de cólon e reto é o 3º câncer mais incidente no Brasil, com cerca de 30.140 casos novos estimados para 2012/13. A metástase recorrente pós-resssecção do tumor primário se dá no fígado, considerado, assim, o principal local de metástases extralinfáticas (mais de 50% dos pacientes), a possibilidade do uso do PET-CT, com capacidade de exame do corpo inteiro, é detectar as metástases em áreas não visualizadas ou onde TC tem menor sensibilidade.

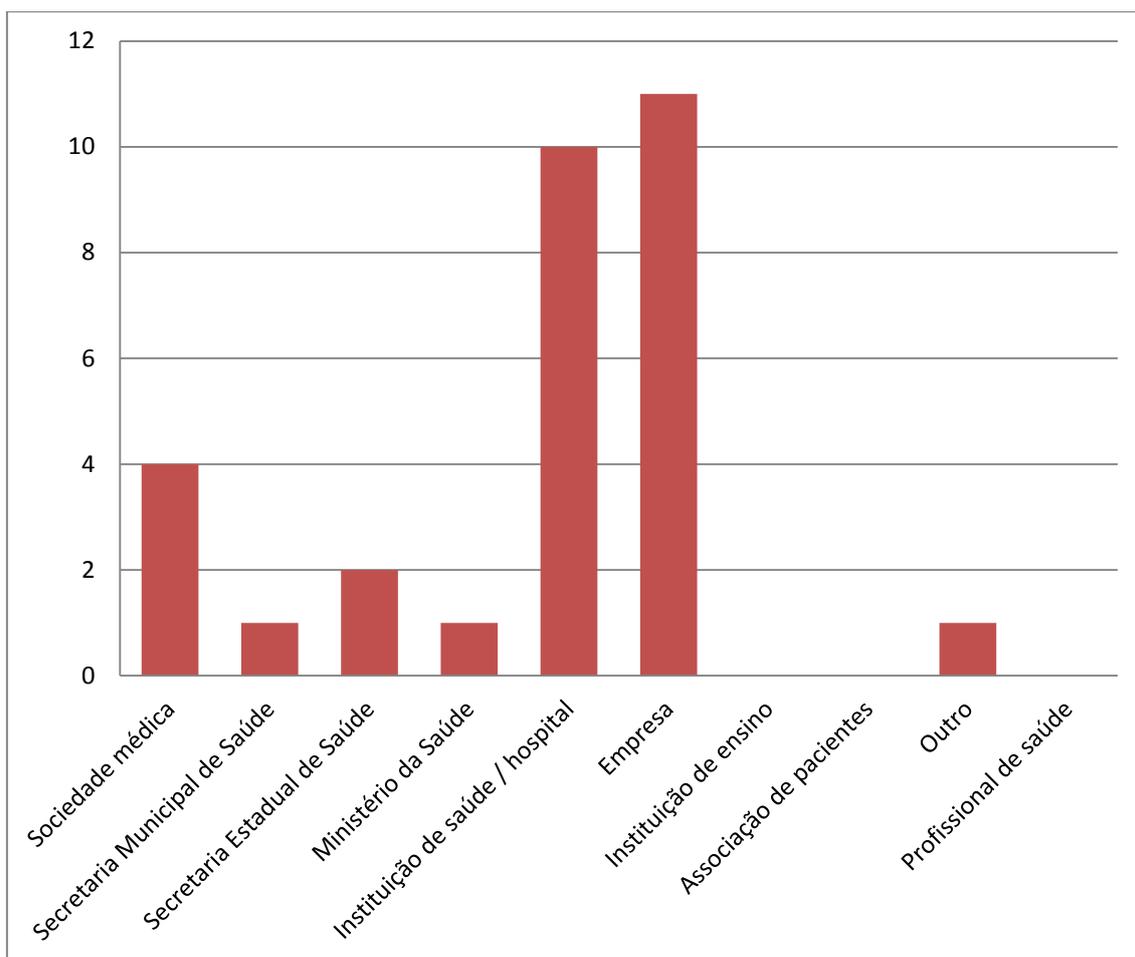
O uso do PET-CT, restrita aos pacientes com CT negativa, diminui o número de operações desnecessárias porque mais indivíduos são diagnosticados com doença extra-hepática isolada ou associada a acometimento do fígado e direcionados ao tratamento paliativo. Os valores por procedimento operatório desnecessário evitado são bastante elevados.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 19ª reunião ordinária, realizada nos dias 04 e 05 de setembro, recomendou a incorporação da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) para a detecção de metástase hepática exclusiva potencialmente ressecável de câncer colorretal conforme critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

8. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 30 contribuições à consulta pública a incorporação da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) para a detecção de metástase hepática exclusiva potencialmente ressecável de câncer colorretal. As contribuições foram enviadas na sua maioria por instituições de saúde e de ensino, conforme gráfico abaixo:



As contribuições encaminhadas foram a favor das incorporações para a indicação proposta do PET CT, as manifestações que tiveram bases técnicas acompanharam o que foi deliberado pelo plenário da CONITEC.

Uma contribuição relevante foi a necessidade de ter disponível parâmetros para o monitoramento de segurança, recomendando a certificação de qualidade e implementação de tecnovigilância para os equipamentos PET-CT.

Foi anexado às contribuições um documento do Instituto Nacional do Câncer (INCA), listando outras indicações e condições de uso da tecnologia. A incorporação de novas indicações esta condicionada a avaliação pela CONITEC. Também foi recebida uma tese com as mesmas indicações que sustentam tecnicamente a incorporação na condição deste relatório.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 21ª reunião do plenário realizada nos dias 04 e 05 de dezembro de 2013 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do PET-CT na detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde, conforme critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 75/2013.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 8, DE 14 DE ABRIL DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar o PET-CT na detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o PET-CT detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=8754&Itemid=423.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: DOU nº 76 de 23 de abril de 2014, pág. 78.

11. REFERÊNCIAS

- Barker DW, Zagoria RJ, Morton KA, Kavanagh PV, Shen P. Evaluation of Liver Metastases After Radiofrequency Ablation: Utility of 18F-FDG PET and PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(4):1096-102.
- Blue Cross and Blue Shield of Massachusetts. PET scans - positron emission tomography. Policy 358, 2002 In:<http://www.bcbsma.com/hresource/358.htm>
- Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF et al. European Association of Nuclear Medicine FDG-PET procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:BP115-BP124.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.
- Caetano R, Favoreto CAO, Fortes CPDD, Bastos CRG, Gonçalves FANI, Costa e Silva FV, Oliveira IAG, Rodrigues RRD, Silva RM. Uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) no Diagnóstico, Estadiamento e Reestadiamento do Câncer de Pulmão. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS. Relatório de Pesquisa nº7, Projeto PET-scan II, 2009.
- Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:885-895
- Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999;213(2):530-6.
- Faria SC, Tamma EP, Varavithyaa V, Phongkitkarunc S et al. Systematic approach to the analysis of cross-sectional imaging for surveillance of recurrent colorectal cancer. *Eur J Radiol* 2005; 53: 387-396.
- Font CR, Aguirre ACR, Calderon RV. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Utilidadde la PET-FDG en la valoración de la respuesta del linfoma. Revisión sistemática de los resultados tras quimioterapia e inmunoterapia Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007, 90 p.
- Furuya K, Murayama S, Soeda H et al. New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on highresolution CT. *Acta Radiol* 1999;40:496-504.
- Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55(Suppl III): iii1-iii8.

- HABR-GAMA A. Cancer coloretal: a importancia de sua prevencao. Arq. Gastroenterol. 2005; 42(1): 2-3.
- Harmon K, Ryan J, Biehl T, Lee F. Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases. Am J Surg 1999;177:402–404
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354:99–105.
- Jones T. The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging. European Journal of Nuclear Medicine 1996; 23(2): 207-211.
- Neves FJ, Koifman RJ, Mattos IE. Mortalidade por cancer de colon e reto e consumo alimentar em capitais brasileiras selecionadas. Rev. Bras. Epidemiol. 2006; 9(1): 112-120.
- Pisani P Parkin D, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from twenty-five major cancers in 1990. Int J Cancer 1999; 83:18-29
- Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. Radiology. 2004; 231:305-332.
- Schelbert HR, Hoh CK, Royal HD, et al. Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 1998; 39: 1302–1305.
- Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(9):1166-96
- Stewart GD, O'Suilleabhain CB, Madhavan KK, Wigmore SJ, Parks RW, Garden OJ. The extent of resection influences outcome following hepatectomy for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2004;30:370–376.
- Truong MT, Munden RF, Movsas B. Imaging to Optimally Stage Lung Cancer: Conventional Modalities and PET/CT. JAm Coll Radiol 2004;1(12) :957-64.
- Wiering B, Krabbe PFM, Jager GJ, Oyen WJG, Ruers TJM. The Impact of Fluor-18-Deoxyglucose-Positron Emission Tomography in the Management of Colorectal Liver Metastases A Systematic Review and Metaanalysis. Cancer 2005;104(12): 2658-2670.
- Winer-Muram H. The solitary pulmonary nodule. Radiology 2006; 239:34–49.