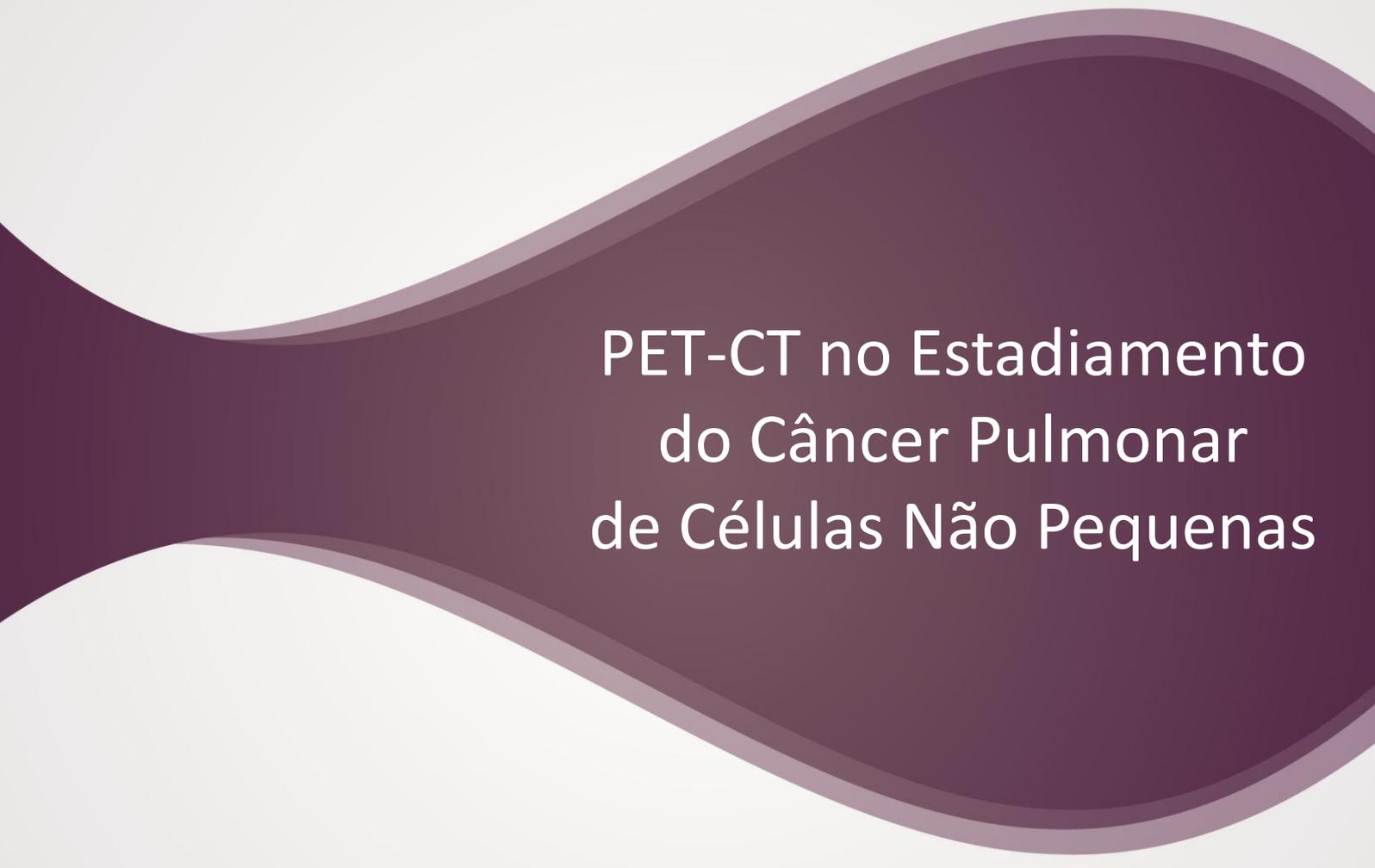


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



PET-CT no Estadiamento do Câncer Pulmonar de Células Não Pequenas

Abril de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 107

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, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

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.....	7
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	10
4.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	11
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	13
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	14
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	16
8.	CONSULTA PÚBLICA	16
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	17
10.	DECISÃO	17
11.	REFERÊNCIAS.....	18

1. A DOENÇAⁱ

O câncer de pulmão continua a ser a neoplasia mais incidente (12,3% de todos os casos novos de câncer) e também a causa de morte por câncer mais frequente no mundo (PISANI, 1999). Ao nível mundial, este câncer vem apresentando um aumento na sua incidência de cerca de 2% ao ano, o que se correlaciona com sua forte associação ao consumo de derivados de tabaco. A incidência de câncer de pulmão nos países desenvolvidos representa 52% dos casos novos estimados no mundo (BRASIL/INCA 2009).

No Brasil, segundo as estimativas do Instituto Nacional do Câncer para o ano de 2010 (BRASIL/INCA, 2009), o número total de casos novos desta neoplasia será de 27.630 casos, correspondendo a 7,4% dos cânceres não melanoma. Persistem diferenças significativas de gênero a incidência: estimados 17.800 casos novos, entre os homens, e de 9.830, nas mulheres, correspondendo a um risco estimado de 18 casos novos/100.000 e 10/100.000, respectivamenteii.

Em termos regionais, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, este câncer, em homens, é o segundo mais frequente nas regiões Sul (35/100.000), Sudeste (21/100.000) e Centro-Oeste (16/100.000) e o terceiro mais frequente no Nordeste (9/100.000) e Norte (8/100.000. Para as mulheres, é o quarto mais frequente nas regiões Sul (16/100.000), Sudeste (11/100.000), Centro-Oeste (9/100.000) e Norte (5/100.000), sendo o quinto mais frequente na Região Nordeste (6/100.000).

No país, correspondeu a principal causa de mortalidade por câncer entre os homens e a segunda mais frequente entre mulheres em 2006. E essas proporções tem se mostrado em ascensão, em particular no sexo feminino: entre os homens, a taxa de mortalidade por este câncer variou, entre 1990-2006, de 16,22 a 17,44/100.000 (aumento de 7,3%); entre mulheres de 4,79 a 7,83 (aumento de 63,5%). As taxas de mortalidade específica por este câncer, padronizadas para a população brasileira do Censo IBGE 2000, variaram em 2006, entre os homens, entre 23,19, na região Sul, a 7,82/100.000, na região Nordeste (neste último caso, possivelmente por falta de diagnóstico e subnotificação dos óbitos). Para mulheres,

ⁱ 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.

ⁱⁱ Estimativa correspondendo aos seguintes códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Décima Revisão (CID 10): Traqueia, brônquio e pulmão (C33-C34).

considerando mesmos parâmetros e período, as taxas foram menores e variaram entre 8,81/100.000 e 4,33/100.000, nas mesmas duas regiõesⁱⁱⁱ.

Para o mesmo período, o número médio de anos potenciais de vida perdidos (AVP) por neoplasias de Traquéia, Brônquios e Pulmões, por 1.000 habitantes (tomando como limite superior da expectativa de vida 80 anos) pode ser estimado em 509.127 anos; para 1000 homens (265.560, se considerada a expectativa de vida de 70 anos), e de, respectivamente, 317.452 AVP e 191.658 AVP, para 1.000 mulheres, considerando os dois extremos de expectativa de vida mencionados^{iv}.

Quanto aos aspectos clínicos, os cânceres que se originam nos pulmões são divididos morfológicamente em dois grupos principais: (1) tumores de não-pequenas células (75 a 80% do total), que tem um padrão de crescimento e de disseminação mais lento; e (2) cânceres indiferenciados de pequenas células (cerca de 20%). O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) compreende um grupo heterogêneo composto de três tipos histológicos distintos: carcinoma epidermóide, adenocarcinoma e carcinoma de células grandes, frequentemente classificados em conjunto porque, quando localizados, têm potencial de cura com a ressecção cirúrgica. Dentre os tipos celulares restantes, destaca-se o carcinoma indiferenciado de células pequenas (CPPC), com os três subtipos celulares: o linfocitóide (oat cell), o intermediário e o combinado (de células pequenas mais carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma). Os tumores do tipo oat cell correspondem a um subtipo especial de câncer caracterizado por um rápido crescimento, grande capacidade de disseminação e invasão cerebral precoce. Apesar do alto grau de resposta ao tratamento, apresenta baixo percentual de cura (INCA, 2009). Independentemente do tipo celular ou subcelular, o tabagismo é o principal fator de risco do câncer pulmonar, sendo responsável por 80-90% dos casos. As taxas de incidência por câncer de pulmão são, geralmente, mais altas em homens (37,5/100.000) do que em mulheres (10,8/100.000). Entretanto, tem sido observado que as taxas em mulheres vêm aumentando, enquanto nos homens têm se mantido estáveis, com tendência ao declínio^v.

Quanto maior o tempo e a quantidade de cigarros fumados, maior o risco. Comparados com os não fumantes, os tabagistas têm cerca de 20 a 30 vezes mais risco de

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

^{iv} Dados obtidos a partir do Atlas de Mortalidade por Câncer do INCA, disponibilizado no endereço eletrônico <http://mortalidade.inca.gov.br/index.jsp>.

^v In: National Cancer Institute Information Resources - Lung Cancer Prevention and Treatment - PDQ® - <http://cancer.net.nci.nih.gov/pdq>

desenvolver câncer de pulmão e, em geral, as taxas de incidência em um determinado país refletem seu índice de consumo de cigarros.

Assim, no homem e na mulher fumantes, o risco é, respectivamente, 22 vezes e 12 vezes maior que o risco dos não-fumantes. Não fumantes expostos ao tabaco têm também maior risco de desenvolver câncer de pulmão, com índices 30% acima dos verificados em não-fumantes, não expostos (BRASIL/ INCA, 2009).

Outros fatores de risco relacionados são alguns agentes químicos (como o arsênio, asbesto, berílio, cromo, radônio, níquel, cádmio e cloreto de vinila, principalmente encontrados no ambiente ocupacional), fatores dietéticos (baixo consumo de frutas e verduras), a doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema pulmonar e bronquite crônica), fatores genéticos (que predisõem à ação carcinogênica de compostos inorgânicos de asbesto e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos) e história familiar de câncer de pulmão. O câncer de pulmão é usualmente silencioso, principalmente no início do seu aparecimento, devido à grande reserva pulmonar. Somente cerca de 15 a 20% são diagnosticados em estágio precoce e os sintomas ocorrem, geralmente, quando o câncer está avançado. A manifestação mais comum do câncer pulmonar é o nódulo pulmonar solitário (NPS), que corresponde a uma lesão pulmonar única, geralmente esférica, revelada por qualquer método de imagem, predominantemente sólida, sem estar acompanhada de lesões sugestivas de metástases ou invasão de estruturas vizinhas, não associada a alargamento hilar ou atelectasia e geralmente com diâmetro menor que 3 a 4 cm (BRASIL/ INCA, 2004).

O diagnóstico diferencial deste tipo de massa inclui tanto processos malignos quanto benignos. A forma maligna mais comum são os carcinomas broncogênicos e, nesse caso, um NPS maligno representa uma lesão em estágio clínico I, que é potencialmente curável com ressecção. Granulomas infecciosos representam a maioria dos processos benignos e são causados predominantemente por coccidiodomicose, histoplasose e tuberculose. Fatores de risco diretamente correlacionados com a probabilidade de câncer em pacientes com NPS incluem: (1) idade (raro antes dos 40 anos); (2) história de tabagismo (probabilidade diretamente proporcional ao número de anos e de cigarros fumados); (3) antecedentes de malignidade (risco aumenta em caso de história de câncer pulmonar ou extrapulmonar prévio); (4) estabilidade do tamanho da lesão ao raio-X por dois anos; (5) ausência de padrões benignos de calcificação dentro do nódulo; e, (6) morfologia do nódulo (tamanho e características das margens da lesão sob TC). Também importam a prevalência de malignidade na população sob estudo. Exposição a doenças benignas como a tuberculose ou história de residir em áreas endêmicas para coccidiodomicose e histoplasose sugerem menor

probabilidade, mas não afastam malignidade. São condições muito importantes de serem lembradas, em nosso meio, como também o fato de que as neoplasias de pulmão vêm tendo suas taxas de incidência se elevando, em ambos os sexos. Com relação às características dos nódulos, diâmetro, espiculação e localização no lobo superior são os correlatos mais importantes de malignidade. Em termos do diâmetros, nódulos com 3cm ou mais são mais prováveis de serem malignos, enquanto os menores são mais prováveis de serem benignos; estudo do Early Lung Cancer Action Project de rastreamento desta neoplasia mostrou que apenas 8% das lesões com diâmetro menor que 1cm continham focos malignos (HENSCHKE et al, 1999). Estudo realizado com tomografia computadorizada (TC) de cortes finos encontrou que 97% dos nódulos com margens espiculadas eram malignos (FURUYA et al, 1999) e a presença de espiculação tinha um valor preditivo de 90% (WINER-MURAN, 2006). Por fim, cerca de 70% dos cânceres pulmonares localizam-se no lobo superior, enquanto as lesões benignas se distribuem igualmente entre os lobos superior e inferior (SWENSEN et al, 2000; WINER-MURAN, 2006).

Avaliação diagnóstica das lesões pulmonares focais deve ser acurada, para facilitar a pronta ressecção dos tumores malignos, quando possível, mas evitando cirurgia deve ser evitada em casos de doença benigna (WINER-MURAM, 2006). A maneira mais fácil de diagnosticar o câncer de pulmão é através da radiografia torácica, complementada pela TC. A suspeita diagnóstica deste câncer, realizada por através do método de imagem, pode ser confirmada e seu tipo histológico identificado por alguns métodos, como broncoscopia com biópsia, punção-biópsia percutânea ou videotoroscopia com biópsia, sendo fundamental a obtenção de um diagnóstico preciso, seja pela citologia ou patologia. O estadiamento tumoral, conforme definido pelo American Joint Committee on Cancer, é considerado o fator prognóstico mais importante. Os procedimentos de estadiamento da doença são fundamentais para distinguir os pacientes com doença limitada ao tórax, daqueles que têm metástases à distância, diferenciando a estratégia terapêutica a ser utilizada e informando o prognóstico do paciente. Este estadiamento é baseado na combinação da avaliação clínica (exame físico, radiologia e exames laboratoriais) e anátomo-patológica (biópsia de linfonodos, broncoscopia, mediastinoscopia e mediastinotomia anterior). Os procedimentos de estadiamento comumente empregados para documentar metástases à distância incluem

^{vi} Os pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) são agrupados em estádios, segundo o Sistema Internacional de Estadiamento para Câncer de Pulmão (TNM), no qual: T — estadia quanto ao tamanho do tumor e a sua expansão local (às estruturas adjacentes); N — estadia quanto à disseminação linfonodal; e M — estadia quanto à disseminação à distância (metástases). Os grupos de estadiamento são formados então, a partir da combinação desses três elementos (T, N, M), definindo grupos, que são distribuídos de Estádio 0 (carcinoma in situ) a IV (mais avançado, com metástases distantes). Já os pacientes com carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC) são divididos em dois grupos de estadiamento: (1) estágio limitado — tumor confinado ao hemitórax de origem, ao mediastino e a linfonodos supraclaviculares; e (2) estágio avançado — tumor com metástases à distância.

exames de medula óssea, TC ou MRI cerebral, TC de tórax e abdômen, e cintilografia óssea^{vii} (TRUONG et al, 2004).

O câncer de pulmão permanece como uma doença altamente letal em todo o mundo. A sobrevida média cumulativa total em cinco anos, estimada por informações de base populacional, é de 13% em países desenvolvidos (variando entre 13 e 21%) e de 9% (variando entre 7 e 10%) nos países em desenvolvimento, com a média mundial estimada é de 11% (BRASIL/INCA, 2007). Esta sobrevida está fortemente relacionada ao tipo histológico. A sobrevida em 5 anos do carcinoma pulmonar de pequenas células é habitualmente menor que 1%. Já o carcinoma de células não pequenas é, com muito mais frequência, limitado ao tórax ao diagnóstico, e as taxas de sobrevida em 5 anos variam entre 60-70% para aqueles pacientes em estágio I, de 30 a 50% para aqueles em estágio II, de 5 a 30% no estágio III e menos de 2% para aqueles pacientes que já são descobertos em estágio IV (SPIRO e PORTER, 2002).

Estas neoplasias apresentam três alternativas terapêuticas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O tratamento depende de vários fatores incluindo o tipo de tumor, o tamanho, a localização, a extensão do tumor e o estado geral do paciente. Muitos tratamentos diferentes e combinações de tratamento podem ser usados para o controle do câncer de pulmão e/ou para aumentar a qualidade de vida com a redução dos sintomas. A probabilidade de cura por ressecção cirúrgica dos CPNPC é fortemente dependente da extensão local da doença, particularmente do envolvimento ou não dos linfonodos mediastinais (2). Pacientes com metástases para estes linfonodos tem sobrevida de 5 anos de aproximadamente 10%, comparado a taxas de mais de 50% de sobrevida quando não há metástases mediastinais, isto é, estádios I e II (DWAMENA et al, 1999). Além disso, procedimentos cirúrgicos potencialmente curativos (toracotomia com lobectomia ou pneumectomia possuem significativa morbidade e mortalidade e são inapropriados se a doença é não ressecável pelo comprometimento ganglionar.

Nos outros estádios, uma associação de quimioterapia e radioterapia, com eventual resgate cirúrgico é a alternativa que mostra melhores resultados, não ultrapassando, porém, 30% de índice de cura. A radioterapia pode produzir cura em uma pequena minoria, com resultados paliativos na maioria dos pacientes. No estágio VI, a quimioterapia é o tratamento mais indicado, porém, as chances de cura são extremamente reduzidas e ela oferece modesto aumento da sobrevida média. Até o momento, não existe benefício comprovado pelo uso da imunoterapia.

^{vii} Cancer Resource Center - American Cancer Society – Lung Cancer – <http://www3.cancer.org/cancerinfo>

2. A TECNOLOGIA^{viii}

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 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

^{viii} 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.

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 si (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 radiotraçadorix.

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 desenvolvimentox, 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

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

^x Para maiores detalhes, ver CAETANO, 2002; CAETANO et al, 2004.

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 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) no Estadiamento Mediastinal Ganglionar e À Distância do Câncer Pulmonar de Células Não Pequenas. ([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 uma atualização do Parecer Técnico Científico (PTC) elaborado para o Ministério da Saúde no ano de 2009, mas com foco especificamente na acurácia da tomografia de emissão de pósitrons, com uso do radiofármaco F18-fluro-2-desoxi-D-glicose, no estadiamento ganglionar mediastinal e à distância do câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP).

Manteve-se a mesma metodologia e sistemática empregada na primeira versão do PTC, qual seja, a das revisões rápidas de avaliação tecnológica em saúde (ATS). Foram empregadas três estratégias complementares: (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 (RS) e metanálises (MA) nas bases bibliográficas MEDLINE, COCHRANE, LILACS e SCIELO.

Buscas empreendidas até dezembro de 2011 identificaram apenas dois novos produtos: um relatório de agência de avaliação de tecnologia de saúde e uma revisão sistemática com metanálise.

Os novos resultados apenas reforçam as evidências já identificadas anteriormente, quais sejam, que a 18FDG-PET e PET-TC podem ser consideradas como tecnologias estabelecidas para essas indicações no câncer em tela.

Seu uso para avaliação do estadiamento ganglionar do CPCNP encontra-se apoiado em evidência de alta qualidade, cuja acurácia diagnóstica é de boa a elevada e usualmente superior a da tomografia computadorizada, principal ferramenta diagnóstica utilizada no estadiamento convencional. Comparações com outras tecnologias para essa indicação é incipiente.

A possibilidade de examinar, com boa acurácia, o corpo inteiro em um único scan, detectando metástases extratorácicas não suspeitadas, que inviabilizam processo cirúrgico curativo, também dispõe de evidências de moderada qualidade, em particular no que se refere a metástases distantes para osso, medula óssea e adrenais.

Além disso, existem boas evidências de 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 (PET) é ainda relativamente recente no Brasil e sua incorporação às tabelas de procedimentos do Sistema Único de Saúde (SUS) vem sendo demandada para diversas indicações oncológicas, uma das quais o câncer de pulmão.

Esta neoplasia se constitui em expressiva carga de doença em nosso país, representando correspondendo a 7,1% dos cânceres não melanoma em 2012. O câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) é o tipo histológico mais prevalente e sua investigação diagnóstica é essencial para confirmar pré-operatoriamente o diagnóstico e

detectar envolvimento ganglionar mediastinal e metástases à distância, evitando cirurgias não curativas.

A obtenção de estadiamento mais acurado e avaliação mais precisa do grau de extensão da doença, pela adição da PET às técnicas convencionais de imagem, permitiria restringir a cirurgia àqueles pacientes que podem potencialmente beneficiar-se do procedimento, evitando operações desnecessárias, que impactam desfavoravelmente na morbidade, mortalidade e custos associados.

Foi realizada uma análise de custo-efetividade do uso da 18FDG-PET/TC em comparação aos métodos convencionais para a abordagem diagnóstica e terapêutica do CPCNP. Utilizando um modelo de análise de decisão, foram comparadas as seguintes estratégias diagnósticas: (1) uso apenas de TC de tórax para toda população; (2) uso de PET-TC de corpo inteiro para todos os pacientes, com sequência diagnóstica definida pelos resultados da PET; (3) uso de PET-TC apenas nos pacientes com resultados negativos à TC; e (4) uso de PET-TC de corpo inteiro, com sequência diagnóstica definida pelos resultados dos dois exames de imagem. O modelo baseia-se nos protocolos clínicos de manuseio da condição utilizado no Instituto Nacional de Câncer. A medida de efetividade utilizada foi a redução no número de cirurgias desnecessárias em pacientes com doença inoperável. Os parâmetros clínicos e de acurácia das tecnologias diagnósticas no estadiamento do CPCNP foram baseadas em evidências da literatura; no caso da imagem PET, as medidas de acurácia utilizadas se referiam 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 o estadiamento pré-cirúrgico ganglionar e à distância pela 18FDG-PET e métodos convencionais, bem como os custos da assistência médica considerando o desfecho em tela. Os custos foram subdivididos em custos do diagnóstico de metástases, do tratamento não cirúrgico e dos procedimentos cirúrgicos e expressos em valores de 2012. 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 e os valores de outros procedimentos diagnósticos e terapêuticos tomaram por base as tabelas de pagamento do SUS. 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 estadiamento do CPCNP usualmente utilizado nos serviços brasileiros, que se centra no uso da TC, produziria 2382 cirurgias desnecessárias considerando uma coorte hipotética de 10.000 indivíduos. Todas as opções que incorporam a utilização da PET no estadiamento do CPCNP resultariam em redução no número destes procedimentos, mas a estratégia mais efetiva seria o emprego conjunto de TC e PET considerando os resultados dos dois exames para estabelecimento das condutas (1.814 cirurgias desnecessárias evitadas), seguida da realização de PET apenas nos pacientes com resultados negativos à TC (1.704). Das estratégias que empregavam PET, a opção menos custosa correspondeu ao seu uso restrito apenas aos casos com resultados da TC torácica negativa (R\$ 55.145.919,52). A razão de custo-efetividade incremental foi mais favorável à estratégia de estadiamento que utiliza PET apenas em pacientes com resultado de TC negativo, correspondendo a um RCEI de R\$ 14.252,70 por cirurgia desnecessária evitada.

No que se refere aos impactos sobre o número de cirurgias desnecessárias evitadas, todas as estratégias examinadas mostraram-se robustas à variação em espectro amplo de parâmetros. Mesmo nos piores cenários de simulação, em nenhuma delas o número de procedimentos desnecessários se aproxima dos 2.382 decorrentes da utilização do estadiamento convencional. Em termos de custo-efetividade, a utilização restrita da PET-TC a pacientes com linfonodos de tamanho normal à imagem anatômica é a estratégia mais custo-efetiva, com uma probabilidade de 90% se a disponibilidade a pagar do sistema se situar em valores de até R\$ 20.000,00. Em situação de restrição de recursos, recomendar-se-ia que a explicitação dessa condição de uso restrito a esta subpopulação esteja presente nos protocolos de acesso que venham a ser construídos para regular o acesso à nova tecnologia.

Sugere-se também o desenvolvimento de outras avaliações econômicas que explorem a eficiência do procedimento PET-TC para o estadiamento do CPCNP em termos de desfechos finalísticos em saúde, de modo a contemplar aspectos relativos aos potenciais ganhos e custos relacionados à sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com a neoplasia em tela, bem como estimativas do impacto econômico no orçamento do SUS, caso o Sistema opte pela incorporação da tecnologia de imagem para a indicação estudada.

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 de Pulmão

	INCA – 2012/2013	SUS – (75%)	Adicional R\$ 1.606,80	Integral R\$ 2.107,22
Incidência	27.320	20.490		
Não-pequenas células (85%)	23.222	17.417		
Estágio I-IIIa (33%)	7.663	5.747	R\$ 9.234.994,64	R\$ 12.111.131,05

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.

No caso do câncer de pulmão, segundo dados do INCA foram identificados 27.320 casos novos, cerca de 7,1% dos cânceres não melanoma, e que a identificação do estadio tumoral é o fator prognóstico mais importante no tratamento da doença, sendo essencial a

confirmação diagnóstica e avaliação do envolvimento ganglionar mediastinal e metástases à distância no pré-operatório.

A adição da PET-CT às técnicas convencionais de imagem podem diminuir as cirurgias desnecessárias, como também, os impactos desfavoráveis na morbidade, mortalidade e custos associados.

Para isso, foi atualizado o Parecer Técnico-Científico (PTC) referente ao tema e que os novos resultados apenas reforçam as evidências já identificadas anteriormente, quais sejam, que a 18FDG-PET e PET-TC podem ser consideradas como tecnologias estabelecidas para essas indicações de câncer e que esses resultados foram utilizados para alimentar os parâmetros da modelagem do estudo de custo efetividade.

A metodologia utilizada para a realização do estudo de avaliação de custo-efetividade, modelo de decisão analítica utilizada, população e medida de efetividade, sendo a mesma considerada diminuição de número de cirurgias desnecessárias, essas definidas como: “processo diagnóstico aponta doença ressecável (N0/1 M0), mas modelo — com status baseado nas prevalências de comprometimento ganglionar e à distância — prediz ocorrência de metástases regionais (N2/3) e/ou distantes (M1)”. A estratégia de base foi a prática mais frequente nos serviços (TC de tórax e abdômen superior).

Em relação à análise dos custos do procedimento, foi realizada na perspectiva do SUS numa unidade pública de saúde, sendo que o estudo permitiu a estimativa de um valor de referência a ser utilizado nos estudos de custo-efetividade, valor do PET/CT de R\$ 2.927,19, considerando o regime salarial da rede federal de hospitais do MS. Todas as opções com uso de PET-TC diminuí o número das cirurgias desnecessárias. Usou para a pesquisa a seguinte estratégia: somente TC; somente PET-TC; após resultado de TC negativa realizou o PET-TC; e após TC com resultado positivo ou PET-TC com resultado positivo realizou a mediastinoscopia. Informou que a adoção do TC + PET-TC, considerando ambos os resultados para definição das condutas, diminuí em 76% nas cirurgias não curativas.

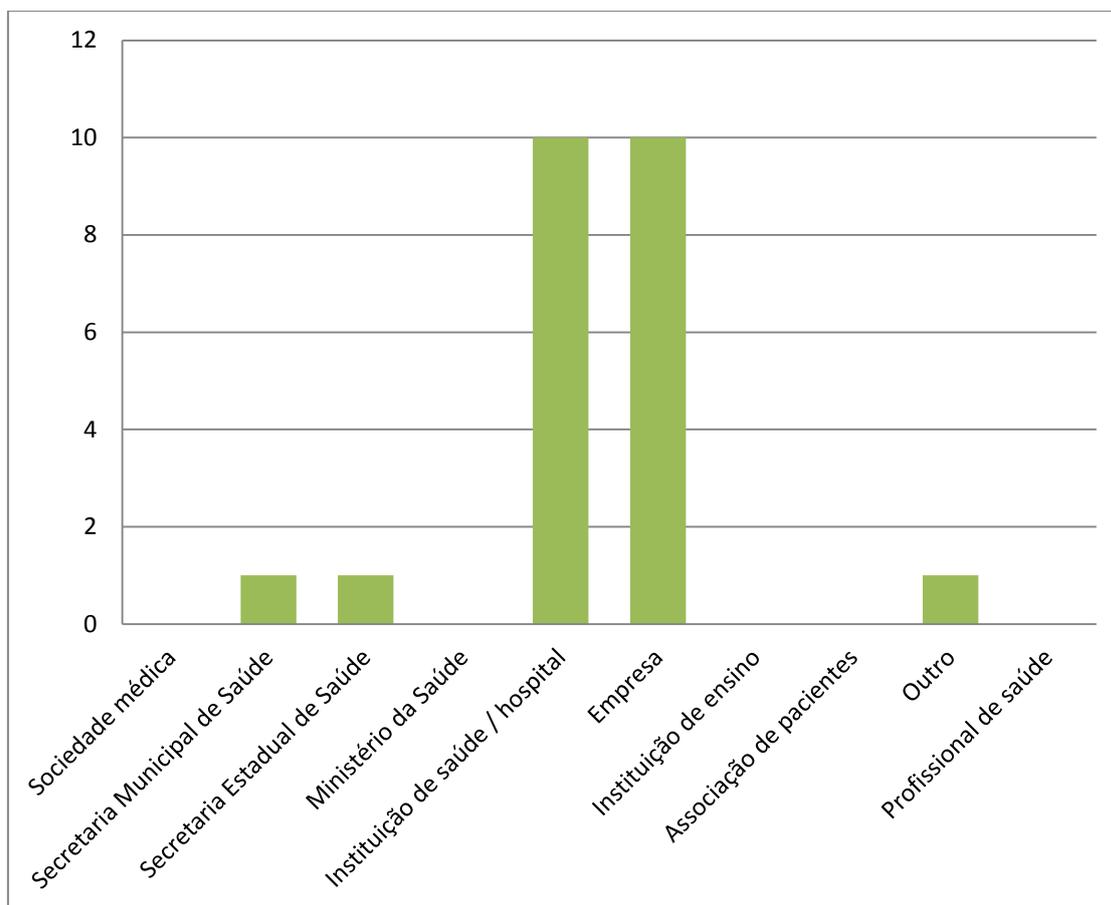
A adoção da PET-CT no estadiamento do CPCNP, foi considerada mais acurada, pois elimina cirurgias desnecessárias decorrentes de doença avançada não diagnosticada, é custo-efetiva e que a incorporação poderia impactar positivamente na morbimortalidade e no uso mais eficiente dos recursos públicos. O PET-TC em TC é uma estratégia mais custo-efetiva, com probabilidade de 90% de disponibilidade de desembolsar o valor de R\$ 20.000,00 por cirurgia evitada.

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 o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas potencialmente ressecável, conforme critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

8. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 23 contribuições à consulta pública a incorporação da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) para o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas potencialmente ressecável. As contribuições foram enviadas na sua maioria por instituições de saúde e empresa, 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, recomendar a incorporação do PET-CT para o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas 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 76/2013.

10. DECISÃO

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.

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 no estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas 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

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.

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.

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.

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.

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

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.

Winer-Muram H. The solitary pulmonary nodule. *Radiology* 2006; 239:34–49.