

## USO DA TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET) NO DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E REESTADIAMENTO DOS CÂNCERES DE CÓLON E RETO

### Resumo

O câncer de cólon e reto (CCR) abrange tumores que atingem o cólon (intestino grosso) e o reto, ocupando o terceiro lugar, em incidência mundial, de câncer em ambos os sexos e a segunda causa em países desenvolvidos. No Brasil, no período de 2002-2006, esta neoplasia representou 6,1% do total de mortes por câncer em homens e 8,2% em mulheres e a taxa de mortalidade por esta neoplasia vem aumentando, em parte devido à melhoria no diagnóstico e, em parte, à melhoria no preenchimento dos atestados de óbitos em algumas regiões. O estadiamento mais acurado e a detecção precoce de recorrências podem evitar cirurgias desnecessárias, com impacto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, bem como nos custos do sistema de saúde.

A PET é uma tecnologia da área de medicina nuclear, complexa e de alto custo, cujo uso vem sendo proposto de forma complementar às técnicas de imagem anatômica como a ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (MRI). Não há consenso sobre seu papel e potenciais benefícios no manuseio clínico-terapêutico destes tipos de cânceres.

Sua difusão é recente e ainda limitada no país, entretanto, a quebra do monopólio da União na produção de radiofármacos, a partir de 2006, pode desencadear um movimento, já em curso, de multiplicação de instalações de ciclotrons e de compras de tomógrafos PET, principalmente pelo setor privado de saúde, produzindo aumento nas demandas e pressões pela sua incorporação às tabelas de reembolso do Sistema Único de Saúde (SUS), exigindo informações atualizadas e baseadas em evidências para apoiar os processos decisórios.

O presente boletim buscou avaliar as evidências disponíveis quanto à acurácia e ao valor clínico da PET nestas neoplasias em relação às seguintes indicações clínicas: (1) diagnóstico; (2) estadiamento e reestadiamento; (3) avaliação de resposta ao tratamento; e (4) detecção de doença recorrente. Foram também investigadas sua in-

fluência nas decisões de manuseio clínico-terapêutico e seu impacto nos desfechos em saúde.

A metodologia utilizada foi a das revisões de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), congregando duas estratégias complementares: (1) pesquisa de avaliações produzidas por agências de ATS, a partir da base de dados da INAHTA e (2) pesquisa bibliográfica de revisões sistemáticas (RS) e meta-análises nas bases MEDLINE, COCHRANE, LILACS e SCIELO.

O exame dos diversos documentos aponta para uma boa acurácia diagnóstica da PET nas seguintes situações: avaliação de recorrência, particularmente na detecção de metástases hepáticas e extra-hepáticas; casos de suspeita de recorrência a partir do aumento dos níveis séricos de antígeno carcinoembrionário (CEA) somado a resultados negativos ou duvidosos pelas técnicas anatômicas de imagem; estadiamento de pacientes com metástases hepáticas candidatos à ressecção cirúrgica. A PET não possui indicação para o diagnóstico de tumor coloretal primário. O número de trabalhos avaliando a PET-TC foi reduzido, mas tendem a sinalizar para um melhor desempenho da tecnologia combinada em relação à PET isolada.

Embora com menor nível de pesquisa e evidências, o principal impacto clínico de seu uso parece residir na possibilidade de evitar cirurgias desnecessárias, sobretudo a partir da detecção de lesões adicionais não identificadas pelas técnicas diagnósticas mais usuais. Não foram levantadas evidências que apontassem de forma conclusiva para o impacto da tecnologia nos desfechos em saúde.

Foi realizada uma busca na base de dados Medline (via *Pubmed*) e foram encontradas quatro avaliações econômicas (Park *et al.*, Zulbedia *et al.*, MSAC e Sloka *et al.*) sobre o tema abordado no presente boletim. Não foi encontrado estudo de custo-efetividade com a PET para o CCR no Brasil.

Das quatro avaliações econômicas, três chegaram ao resultado de que a PET-TC tem dominância forte em

relação à TC. Ou seja, a conclusão é a de que a PET-TC é uma tecnologia mais efetiva e mais barata do que a TC. No quarto estudo, concluiu-se que a PET-TC é custo-efetiva em relação à TC. Estes resultados favoráveis à incorporação da tecnologia PET-TC, apesar do alto custo do exame, se devem às cirurgias evitadas devido à maior acurácia da técnica, quando há suspeitas de metástases hepáticas.

## Abstract

Colorectal cancer comprises tumors that affect the colon (large intestine) and the rectum, being the third most incident cancer worldwide among both genders and the second in developing countries. In Brazil these neoplasms represented 6.1% of total cancer deaths among males and 8.2% among women (from 2002 to 2006) and the mortality rate for these neoplasms is increasing due in part to improvements in diagnosis and more proper completion of death certificates in some regions. A more accurate staging and early detection of recurrent cancer may avoid unnecessary surgeries, affecting patient survival and quality of life, as well as costs to the health systems.

*Positron emission tomography* (PET) is a complex and high-cost nuclear medicine technology, which is being employed in complement to anatomical imaging techniques like ultrasonography, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). There is no consensus concerning its role and potential benefits in the clinical and therapeutic management of colorectal neoplasms.

PET diffusion is recent and still limited in this country; nevertheless, the fall of the federal monopoly on the production of radiopharmaceuticals since 2006 may trigger a movement, already in progress, to multiply the number of cyclotron installations and the purchase of PET scans, especially by the private health sector, resulting in an increase of the demands and pressures for its incorporation in the reimbursement tables of the Brazilian National Health System (SUS), which requires evidence-based updated appraisals in order to support the decision making processes.

The present bulletin tried to evaluate the available evidence regarding the accuracy and clinical value of PET for these neoplasms in regard to the following clinical indications: (1) diagnosis; (2) staging and restaging; (3) evaluation of treatment response; and (4) detection of recurrent colorectal cancer. Its effect on clinical and therapeutic management decisions and its impact on health outcomes were also investigated.

The methodology employed was that of the health technology assessment (HTA) reports, assembling two complementary strategies: (1) search of the INAHTA database for reports made by HTA agencies, and (2) bibliographical search of MEDLINE, COCHRANE, LILACS, and SCIELO databases for systematic reviews (SR) and meta-analyses.

The assessment of several papers indicates a good diagnostic accuracy for PET in the following situations: evaluation of recurrences, particularly for the detection of hepatic and extra-hepatic metastases; instances of recurrence suspicion from the increase in serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA) allied to negative or indeterminate results by the anatomical imaging techniques; staging of patients with hepatic metastases who are candidates for surgical resection. PET is not indicated for the diagnosis of primary colorectal neoplasms. The number of papers assessing PET-CT was small, however they tend to suggest a better performance of the combined imaging technique over PET alone.

Although having a lower level of research activity and evidence, the major clinical impact of its utilization resides in the possibility of avoiding unnecessary surgeries, especially from its capacity to detect additional lesions unrecognized by more conventional diagnostic imaging techniques. Evidence pointing conclusively to the impact of this technology in health outcomes was not available.

Searching MEDLINE through Pubmed database, four economic assessments were found relating to the topic of this bulletin (Park *et al.*, Zulbedia *et al.*, MSAC, and Sloka *et al.*). No cost-effectiveness study of PET for colorectal cancer in the Brazilian scenario was found. Besides the four assessments, a theoretical article (Pertile) was retrieved in which a few limitations of economic assessments were discussed and that suggested an alternative methodological approach to those adopted by the mentioned four studies, which can be helpful in the debate about a possible future incorporation of this technology in SUS.

Of the four economic assessments, three arrived at the conclusion that PET-CT strongly dominated CT. That is, they concluded that PET-CT is a more effective and lower-cost technology than CT. The fourth study concluded that PET-CT is cost-effective in relation to CT. These favorable results to the incorporation of PET-CT, despite its high cost, are due to the avoided surgeries as a result of its superior accuracy when there is suspicion of hepatic metastases.

## Situação Clínica

O câncer de cólon e reto (CCR) abrange tumores que atingem o cólon (intestino grosso) e o reto. O tipo histológico mais prevalente é o adenocarcinoma. É uma doença tratável e frequentemente curável quando restrita apenas ao intestino.

Em termos de incidência mundial, o CCR é a terceira causa mais comum de câncer em ambos os sexos e a segunda causa em países desenvolvidos. Os padrões de distribuição geográfica são similares entre homens e mulheres; porém, o câncer de reto é cerca de 20% a 50% maior em homens, na maioria das populações<sup>1</sup>.

No Brasil, o número de casos novos de CCR estimado para o ano de 2010 é de 13.310 casos em homens e de 14.800 em mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres<sup>1</sup>. No período de 2002-2006, esta neoplasia representou 6,1% do total de mortes por câncer em homens e 8,2% em mulheres. A taxa de mortalidade pela neoplasia está em ascensão: entre 1999/2000 e 2005/2006, a taxa cresceu de 18,8% (sudeste) a 76,6% (nordeste) entre os homens e, entre as mulheres, o crescimento foi de 14,6% (sudeste) a 50,8% (nordeste). Isto ocorreu em parte devido à melhoria no diagnóstico e no preenchimento dos atestados de óbitos em algumas regiões<sup>a</sup>.

A sobrevida para este tipo de neoplasia é considerada boa, se a doença for diagnosticada em estadió inicial<sup>2</sup>. Entretanto, somente 41% de todos os tumores de cólon e reto são diagnosticados e tratados em estadió localizado, sem envolvimento linfático. O índice de sobrevida de 5 anos, quando o tumor está circunscrito à parede retal é 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 CCR seja o segundo tipo de câncer mais prevalente em todo o mundo, com aproximadamente 2,4 milhões de pessoas vivas diagnosticadas com esta neoplasia<sup>3, 4</sup>.

Os fatores de risco mais importantes para este tipo de neoplasia são a história familiar de CCR e a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino (como as poliposes adenomatosas). Outros fatores de risco incluem a idade, dieta com base em gorduras animais, baixa ingestão de frutas, vegetais e cereais,

tabagismo e o consumo excessivo de álcool. Por outro lado, a prática de atividade física regular está associada a um baixo risco de desenvolvimento do câncer<sup>5</sup>.

O CCR, geralmente, produz 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 o 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.

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 extra-ganglionares de CCR, porque é o primeiro órgão mais atingido pela drenagem venosa da região. Metástases para esse órgão são a principal causa de morte nestes pacientes; aproximadamente 20% 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<sup>6</sup>. A maioria das metástases extra-hepáticas localiza-se no pulmão.

O prognóstico e o manuseio terapêutico, bem como o risco de recorrência, dependem do estadió 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, local do carcinoma original e comprometimento à distância<sup>7</sup>.

A cirurgia é a terapia primária para o CCR e, frequentemente curativa, no caso das neoplasias sem metástases, assim como nos pacientes com doença recorrente confinada. Para pacientes com doença recorrente restrita ao fígado, a ressecção cirúrgica das metástases é o tratamento de escolha, com uma taxa de sobrevida de mais de 40% com excisão cirúrgica completa<sup>8, 9</sup>.

A morbidade e os custos associados à cirurgia de pacientes com tumores não ressecáveis podem ser evitados por métodos mais efetivos de estadiamento tumoral. A recidiva loco-regional é o principal problema após tratamento cirúrgico do câncer retal, sendo comumente seu evento final e determinante do óbito. Ao contrário, no câncer do cólon, a principal causa de falha após cirurgia é a doença metastática sistêmica.

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

O seguimento destes pacientes após 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 doença, no entanto, é limitado pela proporção relativamente pequena de pacientes nos quais as metástases possivelmente curáveis são identificadas a tempo.

### Tecnologia

A Tomografia de Emissão de Pósitrons - PET (do inglês, *Positron Emission Tomography*) é uma modalidade diagnóstica não invasiva, que avalia a perfusão e a atividade metabólica tissulares por meio de fármacos marcados com emissores de pósitrons (radiofármacos). A distribuição desses radiofármacos é medida pelo tomógrafo PET, que produz imagens e índices quantitativos dos tecidos e órgãos corporais. Diferentemente de outras tecnologias de imagem voltadas predominantemente para definições anatômicas de doenças — como os raios-X, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (MRI) — a PET é capaz de demonstrar as alterações bioquímicas mesmo que ainda não exista alteração anatômica evidente, permitindo um diagnóstico mais precoce<sup>10, 11</sup>.

Em estudos na área de oncologia, o radiofármaco mais comumente utilizado é o 18F-fluoro-2-deoxiglicose (FDG), um análogo da glicose. A justificativa para o seu uso se baseia no aumento da utilização da glicose pelas células cancerosas<sup>12</sup>. As diferenças de metabolismo entre o tecido normal e o neoplásico conduzem a um grande contraste na captação do radiofármaco. Além disso, a estabilidade *in vitro* e meia vida do FDG (de cerca de 110 min) permitem que este radiofármaco seja transportado dos centros, onde é produzido, para os locais onde o exame será realizado.

A PET é uma tecnologia de imagem complexa, custosa e multicomponente. Diferentemente da 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 (que dará origem à imagem reconstruída), mas também o conjunto de equipamentos relacionados à produção dos radiofármacos.

O *scanner* PET é um equipamento similar, em aparência, ao TC. Os vários tipos de tomógrafos existentes diferenciam-se, fundamentalmente, em duas variáveis — o material e o número de 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, entretanto somente dois são indicados para exames nos cânceres coloretais, também denominados sistemas PET dedicados.

A interpretação das imagens pode ser feita de forma qualitativa ou visual ou semiquantitativa, usando-se índices de captação como o SUV (*Standardized Uptake Value*), que é definido como o quociente entre a captação do FDG na lesão e a captação média no resto do organismo.

A PET e a TC fornecem, respectivamente, informação funcional e anatômica. Ainda que a PET tenha uma grande resolução de contraste, sua resolução espacial é baixa. A TC possui uma alta resolução espacial, o que permite um melhor reconhecimento anatômico e quando utilizada com contraste injetável, fornece informações sobre o fluxo vascular e a permeabilidade tissular. Na tentativa de suprir as carências de uma tecnologia com os benefícios da outra, surgiu o PET-TC. Os primeiros aparelhos de PET-TC começaram a ser comercializados em 2001. Todos atualmente comercializados usam tecnologia TC *multi-slice*.

Pelo fato da PET usar radioatividade de meia-vida curta, a exposição à radiação é baixa e muito menor que nos procedimentos que utilizam raios-X. A gravidez é uma contra-indicação, pois expõe o feto à radiação gama liberada pelo radiofármaco. Mulheres em lactância devem suspender a amamentação dos recém-nascidos 24h antes do procedimento, para reduzir a 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. Em crianças, pode ser necessário sedação ou uso de anestésicos, devido à dificuldade de cooperação e imobilização. Não têm sido descritos fenômenos de intolerância nem reações anafiláticas ao FDG. Em pacientes com glicemias elevadas (160-180mg/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. Destaca-se que a PET pode ser menos acurada nos diabéticos porque o FDG é um análogo da glicose<sup>13, 14, 15</sup>.

Em relação ao radiofármaco, até recentemente, a produção e a comercialização de radionuclídeos eram exclusividade da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), com duas instituições produzindo o 18F-FDG no Brasil: o Instituto de Pesquisa em Energia Nuclear (IPEN/CNEN), em São Paulo (desde 1998), e o Instituto de Engenharia Nuclear (IEN/CNEN) no Rio de

Janeiro (desde 2004), limitando a difusão dessa modalidade de imagem a outras regiões do país. Em 8/2/2006, foi promulgada pelo Congresso Nacional a Emenda Constitucional nº 4916, que excluiu do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais, tornando possível a produção de nuclídeos como o flúor-18, carbono-11 e o oxigênio-15 por instalações subordinadas à CNEN, mas dentro das normas por ela estabelecidas.

A difusão da PET no país é recente e há seis equipamentos registrados na Anvisa, de três empresas diferentes. A PET não está contemplada na tabela de reembolso do SUS. Por sua vez, não está contemplada para o CCR no rol de procedimentos e eventos da Agência Nacional de Saúde Suplementar, que consiste na listagem dos procedimentos em saúde cuja cobertura é garantida a todos os usuários dos planos privados de saúde adquiridos a partir de 2 de janeiro de 1999. No entanto, está incorporada para o câncer de pulmão e linfoma no novo rol que estará vigente a partir de junho de 2010.

## Tecnologias concorrentes ou complementares

As modalidades de imagem mais comumente usadas no estadiamento e reestadiamento do CCR são a TC, ultrassonografia trans-abdominal (USE), ultrassonografia (US) endoscópica e MRI, mas existem evidências que estes métodos não são suficientemente acurados. A TC é amplamente usada para o estadiamento pré-operatório com uma acurácia entre 60-81%<sup>17</sup>. Embora possua limitações na detecção de comprometimento linfonodal<sup>18</sup>, é útil para planejar cirurgia e/ou terapia neoadjuvante, em particular quando existe extensão tumoral aos órgãos adjacentes ou detecção de metástases distantes<sup>17</sup>. A US trans-abdominal é útil na detecção de metástases hepáticas, com uma sensibilidade variando entre 57-100%. As vantagens são o baixo custo, ampla disponibilidade e seu caráter não invasivo, enquanto a desvantagem está no fato de que em alguns pacientes, certas regiões do fígado, permanecem não visíveis<sup>19, 20</sup>. A ultrassonografia endoscópica possui a capacidade de avaliar a profundidade de penetração tumoral na parede abdominal e o comprometimento linfático regional, com acurácia em torno de 95% e 74%, respectivamente<sup>21</sup>. A MRI também é utilizada, com sensibilidade relatada de 69-96%<sup>22</sup>.

## Evidências

### METODOLOGIA

Para a elaboração deste boletim, utilizou-se como base o parecer técnico-científico intitulado “Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico, estadiamento e reestadiamento dos cânceres de cólon e reto”, elaborado em 2009 e financiado por termo de cooperação entre o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde, e a Organização Panamericana de Saúde (OPAS). No referido parecer foi avaliado o uso da PET no diagnóstico, estadiamento e avaliação pós-tratamento dos cânceres de cólon e reto, a partir de uma revisão das evidências científicas disponíveis nas bases CRD (*Centre for Reviews and Dissemination, do National Institute for Health Research*), MEDLINE (via OVID), LILACS e SCIELO (via Bireme).

No parecer citado, foram selecionados relatórios de avaliação produzidos por agências pertencentes à Rede Internacional de Agências de Avaliação de Tecnologias (INAHTA), *guidelines* e protocolos de prática, revisões sistemáticas (RS) e metanálises, que avaliavam o uso dos equipamentos PET ou PET-TC dedicados, usando FDG como radiofármaco para o diagnóstico do câncer colorretal. Outros critérios de inclusão utilizados foram evidências relacionadas: à acurácia no estadiamento e reestadiamento; à mudança no manuseio diagnóstico-terapêutico e ao impacto nos resultados clínicos finalísticos do câncer colorretal. Os limites utilizados na busca de evidências foram estudos publicados a partir de 1985 até junho de 2009 nos idiomas português, inglês, espanhol e francês.

As estratégias de busca utilizadas nas bases citadas anteriormente estão apresentadas na Metodologia.

Visando incluir estudos publicados posteriormente à elaboração do PTC usado como referência no presente boletim, foram realizadas novas buscas de revisões sistemáticas e revisões produzidas por Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, nas bases CRD, MEDLINE (via *Pubmed*), *The Cochrane Library* (via Bireme) e *Tripledatabase*. Os critérios de inclusão utilizados no PTC foram mantidos e foram selecionadas somente as referências publicadas após a elaboração do parecer. Os termos

utilizados e o número de referências encontradas estão apresentadas na Tabela 1 abaixo:

**Tabela 1: Estratégia de busca para atualização do PTC (realizada em 08/02/2010)**

Base	Termos	Resultados	Referências selecionadas	Referências utilizadas
CRD ( <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> )	(Positron-Emission Tomography) AND Colorectal	25	0	0
MEDLINE (via <i>Pubmed</i> )	(Positron-Emission Tomography[Mesh] OR PET[title/abstract] OR PET-FDG[title/abstract] OR PET-CT[title/abstract] AND (systematic[sb] AND (“2008/12”[PDat] : “3000”[PDat]))) AND (colorectal cancer[title/abstract] OR colorectal neoplasms[title/abstract] OR colorectal neoplasms[mesh] OR rectal neoplasms[title/abstract] OR colonic neoplasms AND (systematic[sb] AND (“2008/12”[PDat] : “3000”[PDat])))	4	2	1
<i>The Cochrane Library</i>	(pet and colorectal)	74	0	0
<i>Tripdatabase</i>	(Positron-Emission Tomography) and Colorectal	15	0	0

As referências relevantes encontradas nas bases pesquisadas já haviam sido incluídas no PTC. Somente na base MEDLINE (via *Pubmed*) foram encontradas duas RS não incluídas no PTC (Vriens *et al.*, 2009 e Floriani *et al.*, 2010)<sup>26, 29</sup>. Entretanto, uma das referências selecionadas não foi utilizada por não atender aos critérios mínimos de uma revisão sistemática<sup>26</sup>: não há definição dos tipos de estudos incluídos, não há critérios de definição dos desfechos, não há definição de como os artigos foram selecionados e como os dados foram extraídos, não há análise da qualidade dos estudos incluídos e não avalia heterogeneidade estatística e clínica entre os artigos.

Não foram encontrados novos relatórios produzidos por agências de avaliação de tecnologias em saúde.

Tendo em vista o volume de estudos e a limitação para apresentar os seus resultados, para a síntese dos resultados, optou-se por apresentar neste Boletim apenas as avaliações de tecnologia publicadas a partir de 2007. Foram consideradas todas as RS.

## REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES

Foram identificadas 8 revisões sistemáticas (RS), das quais 6 eram, também, meta-análises. O período de

publicação destas RS foi de 2000-2010, sendo que a maioria foi publicada a partir de 2005 (75%); três delas foram publicadas no ano de 2009 e uma, em 2010.

A avaliação de qualidade das evidências destes estudos foi realizada obedecendo ao que é preconizado pelas Diretrizes de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>23</sup>.

De modo geral, todas as revisões foram conduzidas tomando por base uma pergunta clara e bem definida, e a busca bibliográfica realizada foi abrangente, exceto pelo fato de que duas delas utilizaram apenas o MEDLINE como base de buscas bibliográficas<sup>19, 24</sup> e quatro usaram idioma das publicações restrita ao inglês<sup>24, 25, 27</sup>. Em compensação, uma das revisões — *Agency for Health Technology Assessment In Poland*<sup>28</sup>, voltada especificamente para a PET-TC — incluiu publicações em polonês, permitindo acesso a uma produção bibliográfica usualmente não contemplada na maioria das revisões sistemáticas e outra não relata qualquer restrição de idioma<sup>29</sup>.

Os principais testes de referência utilizados foram a histopatologia, associada em alguns casos ao seguimento clínico-radiológico; entretanto, duas das RS não infor-

mavam o teste de referência utilizado<sup>3, 24</sup>. Poucos estudos examinaram comparadores, dos quais o principal foi a TC (5 estudos)<sup>3, 19, 20, 28, 29</sup> e MRI (3 estudos)<sup>19, 20, 29</sup>. Os principais problemas metodológicos incluem estudos primários com populações reduzidas, proporção significativa de estudos retrospectivos, espectro restrito de pacientes, viés de seleção dos pacientes, viés de verificação (avaliação pelo teste de referência não independente do conhecimento dos resultados PET), e problemas relacionados ao cegamento.

Em termos das indicações, as principais aplicações abordadas nas revisões sistemáticas foram: estadiamento inicial, recorrência da doença (lesões à distância, recorrência hepática e recorrência locorregional), detecção de metástases residuais após ablação por radiofrequência, monitoramento e predição de resposta ao tratamento e impacto no manuseio clínico-terapêutico. O detalhamento das RS se encontra no [Anexo](#).

### **Estadiamento inicial**

Duas revisões sistemáticas com meta-análise<sup>19, 20</sup> avaliaram a sensibilidade da PET isolada no estadiamento inicial, em particular na detecção de lesões hepáticas. Ambas encontram valores elevados de sensibilidade, respectivamente: 94,6% (IC 95% 92,5-96,1%) e 90,0% (IC 95% 82-96%). Nas duas, o desempenho da PET foi superior ao dos comparadores. O trabalho de Kinkel *et al.*<sup>19</sup> mostrou sensibilidade da TC de 70% (IC 95% 66-77%), MRI de 71% (IC 95% 61-80%) e ultrasonografia de 66% (IC 95% 54-77%).

### **Recorrência da doença**

No que se refere à acurácia da PET isolada na detecção de recorrência do CCR, três revisões mostraram resultados semelhantes<sup>3, 24, 27</sup>. Para a avaliação de lesões à distância, a sensibilidade foi elevada (Sens sumária acima de 90%) e a especificidade moderada a elevada (Esp sumária de 75,6-95,4%). Na detecção de recorrência hepática, tanto os valores de sensibilidade quanto especificidade foram elevados (Sens sumária variando de 88,3-97% e Esp sumária 96,1-99%). Também na detecção de recorrência locorregional, examinada por duas das RS (Huebner *et al.* 2000 e Zhang *et al.* 2009)<sup>24, 27</sup>, a PET possui ambas as medidas de acurácia bem elevadas (Sens 94-94,5% e Esp 94-97,7%). Apenas um dos estudos (Wiering *et al.* 2005)<sup>3</sup> apresentava comparador, no caso a TC, que mostrou pior desempenho que a PET tanto na detecção de metástases hepáticas (PET — Sens=88,3%, IC 95% 88-98% e Esp=96,1%, IC 95% 70,4-100% vs TC — Sens=82,7%, IC 95% 64,2-88,6% e Esp=84,1%, IC 95% 68,2-97%) quanto extra-hepáticas (PET — Sens=91,5%, IC 95% 84,3-96,2% e Esp=95,4%, IC 95% 71,4-98,4% vs TC — Sens=60,9%,

IC 95% 44,4-68,9% e Esp=91,11%, IC 95% 66-92,8%).

A RS de Floriani *et al.* (2010)<sup>29</sup> apresentou resultados de sensibilidade e especificidade por paciente e por lesão. Para a PET, os dados agregados por pacientes se mostraram mais elevados em comparação com os comparadores (US, TC e MRI), tanto para sensibilidade (93,8% vs 63%, 74,8% e 81,1%, respectivamente) quanto para especificidade (98,7% vs 97,6%, 95,6% e 97,2%). Já na análise por lesão, a especificidade agregada da PET se mostrou elevada em comparação com a TC e MRI (97,2% vs 58,6% e 87,2%), enquanto a sensibilidade agregada não variou muito entre CT (82,6%), MRI (86,3%) e PET (86,0%). Não foram apresentados resultados por lesão utilizando-se US.

### **Detecção de metástases residuais após ablação por radiofrequência**

A revisão sistemática da Agência de Avaliação de Tecnologias da Polônia (2006)<sup>28</sup> buscou avaliar a acurácia PET-TC na detecção de metástases hepáticas residuais após ablação por radiofrequência, encontrando uma acurácia superior à da TC (PET-TC: Sens=65%; acurácia=68% vs TC: Sens=44% e acurácia=47%). Entretanto, os resultados foram baseados em apenas um estudo primário com número muito reduzido de pacientes.

### **Monitoramento e predição de resposta ao tratamento**

A revisão de Geus-Oei *et al.* (2009)<sup>25</sup> referiu-se à aplicação da PET no monitoramento e predição de resposta ao tratamento. A grande diversidade entre os estudos — com relação aos critérios de resposta, intervalo de tempo para avaliação com a PET, tipos de tratamento e medidas de resultados — impediu o uso de medidas de síntese. Entretanto, o estudo concluiu que a PET parece possuir elevado valor preditivo no manuseio terapêutico do câncer colorretal e pode também desempenhar um papel clínico na otimização do uso de tratamentos ablativos de metástases hepáticas por reconhecer precocemente ablação tumoral incompleta não detectável pela TC.

### **Manuseio clínico-terapêutico**

Além da avaliação da acurácia, o impacto da PET no manuseio clínico-terapêutico foi objeto de exame por duas meta-análises, ambas relativas à recorrência do CCR. O estudo de Wiering *et al.* (2005)<sup>3</sup> examinou a proporção global de mudança de conduta terapêutica. Tomando por base apenas os seis estudos com melhor qualidade metodológica, a percentagem de mudança no manuseio foi de 25% (faixa de variação de 20-32%), mas não há detalhes sobre os tipos de alteração de conduta promovida pelo uso da PET. Na meta-análise de Huebner *et al.* (2000)<sup>24</sup>, a proporção de mudança variou de 20-44%, com a medida sumária de 29% (IC 95% 25-34%).

A principal alteração promovida a partir do uso da PET foi a suspensão de cirurgias previamente programadas (variando entre 30 a 100% dos pacientes que tiveram processo terapêutico alterado).

### REVISÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Foram selecionadas 3 revisões de Agências Internacionais (KCE, NHS e MSAC) que realizaram avaliações da PET nos cânceres de cólon e reto nos últimos 3 anos<sup>30, 31, 32</sup>.

Dentre as evidências avaliadas nos estudos, as agências destacaram a acurácia diagnóstica comparada com as técnicas de imagem convencional, o valor clínico no estadiamento e reestadiamento (especialmente para detecção de metástases hepáticas), o monitoramento da resposta do tratamento e a detecção da recorrência da doença.

Vlayen *et al.* (2009)<sup>30</sup> identificaram que, para o diagnóstico primário, a PET apresenta evidência muito limitada, com apenas 1 estudo primário, no qual foi encontrada sensibilidade de 62% para a detecção de lesões malignas. Já no estadiamento, PET e PET-TC foram avaliadas separadamente e os resultados mostraram que a PET tem maior sensibilidade (Sens=89%, IC 95% Esp.64-98%) que a TC (Sens=44% IC 95% Esp =22-69%). A PET-TC mostrou ser mais específica que a TC (75% VS 25%).

Facey *et al.* (2007)<sup>31</sup> avaliaram a efetividade clínica da PET e PET-TC separadamente, mostrando que, para o diagnóstico de tumores menores que 2 cm, estas técnicas não são indicadas. No estadiamento, vários estudos foram encontrados, principalmente para detecção de metástases hepáticas, onde um estudo mostrou que a PET, assim como outros métodos de imagem, tem baixa sensibilidade para detectar o envolvimento de gânglios, mas melhor desempenho para metástases hepáticas (Sens > 85%). Já com relação à especificidade, em todos os casos os valores se mostraram bons. Na mudança do manuseio clínico terapêutico, 3 estudos relatavam mudanças no manuseio dos pacientes (9-39%). Os estudos mostraram que, no estadiamento e reestadiamento, a PET-TC mostrou alta sensibilidade para detectar metástases hepáticas e tumores primários no fígado. Já na detecção de recorrência local, a PET-TC teve maior desempenho quanto à sensibilidade quando comparada com a TC.

O autor concluiu que existem boas evidências de efetividade clínica da PET e PET-TC no estadiamento e reestadiamento do CCR, em particular na avaliação da recorrência e que seu uso altera o manuseio clínico de forma a impactar a terapia curativa.

A revisão da agência australiana MSAC (2007)<sup>32</sup> avaliou a segurança, a efetividade e o custo-efetividade da adição da PET-TC em pacientes com doença metastática hepática ou pulmonar, após tratamento prévio para carcinoma colorretal e em pacientes com suspeita de recorrência locorregional de CCR, aparentemente ressecável e potencialmente curável segundo estadiamento convencional. Nesta avaliação, a PET-TC apresentou maior acurácia diagnóstica do que as técnicas de imagem convencionais, porém, obteve evidência limitada na recorrência locorregional.

No que tange o manuseio clínico terapêutico, a PET conduziu à mudança do plano de manuseio em 49% dos pacientes (IC 95% 39-59%) com metástases hepáticas ou pulmonares.

A MSAC concluiu que o uso da PET-TC em adição ao estadiamento convencional na avaliação de pacientes com CCR recorrente é considerado seguro e acurado para a detecção de focos adicionais de doença, conduzindo à mudança no manuseio terapêutico, principalmente evitando cirurgias desnecessárias, melhorando os desfechos em saúde por evitar laparotomias exploratórias e procedimentos “*open and close*”, diminuindo a morbidade e mortalidade cirúrgicas em pacientes, por evitar cirurgias radicais e economizando recursos para pacientes candidatos à cirurgia, de acordo com uma modelagem de decisão para custos de curto prazo.

### Informações Econômicas

Nesta seção serão apresentadas as informações econômicas da PET para a identificação de metástases hepáticas do CCR, uma das indicações para as quais já foram comprovados os benefícios do uso desta tecnologia. Foi realizada uma busca manual na base de dados MEDLINE (via *Pubmed*) e foram encontradas quatro avaliações econômicas (Park *et al.*, Zulbedia *et al.*, MSAC e Sloka *et al.*)<sup>33, 34, 35, 36</sup>, dentre as quais duas foram financiadas pelo Ministério da Saúde local e as outras duas não fazem menção a possíveis conflitos de interesse e não citam quem financiou a pesquisa. Não foi encontrado estudo de custo-efetividade com a PET para o CCR no Brasil.

### METODOLOGIA ADOTADA NOS ESTUDOS IDENTIFICADOS

Dos quatro estudos selecionados, três são de custo efetividade<sup>33, 34, 36</sup> e um estudo de custo consequência<sup>35</sup>. Os quatro estudos encontrados utilizaram modelos de árvore de decisão para modelar a necessidade de realização de cirurgia ou não. Dos quatro estudos encontrados, a



população considerada foi a de pacientes com CCR para as quais há indicação cirúrgica de metástase hepática.

Todos os estudos foram conduzidos sob a perspectiva do sistema de saúde de seu país e foram incluídos apenas os custos diretos, tais como os custos da realização do exame, biópsia e cirurgia de ressecção.

### RESULTADOS E LIMITAÇÕES

Das quatro avaliações econômicas, três chegaram ao resultado de que a PET-TC tem dominância forte em relação à TC<sup>34, 35, 36</sup>. Ou seja, a conclusão é a de que a PET-TC é uma tecnologia mais efetiva e mais barata do que a TC. No quarto estudo<sup>33</sup>, concluiu-se que a PET-TC é custo-efetiva em relação à TC, com uma razão de custo efetividade incremental de \$16.437,00, chegando ao valor de \$111.000,00 na análise de sensibilidade.

Estes resultados favoráveis à incorporação da tecnologia PET-TC, apesar do alto custo do exame, se devem às cirurgias evitadas devido à maior acurácia da técnica, quando há suspeitas de metástases hepáticas.

Os custos relacionados à aquisição da máquina para realização do exame PET não foram incluídos nas avaliações econômicas — uma importante limitação principalmente para o sistema público de saúde brasileiro onde esta tecnologia ainda não foi incorporada.

A decisão de investir na aquisição de uma máquina PET é complexa. É necessário um elevado investimento inicial para a aquisição da máquina, sendo este investimento praticamente irreversível, pois é muito difícil desfazê-lo por meio da venda da máquina. Contribui para sua complexidade a possível obsolescência devido ao surgimento de novas tecnologias melhores ou à possível descoberta de eventos adversos graves causados pela PET (apesar de, atualmente, não haver indícios na literatura que apontem para a possibilidade de eventos adversos significativos).

Procedimentos com a tecnologia PET ainda não fazem parte das tabelas de reembolso do SUS e recentemente foram incorporados ao rol de procedimentos da ANS que estará vigente a partir de junho de 2010. Além disso, eles se encontram presentes na tabela de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, da Associação Médica Brasileira (AMB, 2005), desde a 4ª edição, de setembro de 2005 (Capítulo 4 — Procedimentos Diagnósticos e Terapêuticos, PET dedicado oncológico e TC para PET dedicado oncológico, códigos 40708128 e 41001222, respectivamente). O valor de tabela na atual

versão da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos da AMB (AMB, 2007) situa-se em torno de R\$743,44 (variando entre R\$594,75 e R\$892,12, considerando as bandas de variação de 20%) para a PET e de R\$1774,35 (variação entre R\$1419,48 e R\$2129,22), para a PET-TC, apenas incluindo os reembolsos com filme, porte e unidade de custo operacional. A esse valor, devem ser acrescidos os custos da dose de radiofármaco e de transporte, variável segundo a distância entre o centro produtor e o local do equipamento PET.

### Discussão e Considerações Finais

O levantamento e análise realizados apontam que a tecnologia PET possui utilidade clínica nos cânceres de cólon e reto, destacando-se em particular sua acurácia diagnóstica para a avaliação de recorrência destas neoplasias, principalmente no que tange à detecção de metástases hepáticas, onde se mostra superior às outras técnicas de imagem, e à detecção de lesões extra-hepáticas, para a qual contribui o fato da PET investigar o corpo inteiro em um único exame. Pode ser destacada também sua utilidade em casos específicos de elevação do antígeno carcinoembrionário (um marcador inespecífico de recorrência), nos quais as técnicas anatômicas de imagem usuais (TC e MRI) mostram resultados negativos ou duvidosos.

Outra indicação onde a PET possui acurácia significativa refere-se ao estadiamento de pacientes com metástases hepáticas, potencialmente ressecáveis, e histórico de CCR, ocasião em que pode ser utilizada em conjunto com a TC e MRI de modo a evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários, com potencial repercussão na morbi-mortalidade e nos custos em saúde.

Por outro lado, as evidências também apontam que a PET apresenta valor limitado no diagnóstico de tumor primário, não sendo indicado seu uso para essa aplicação. Seu uso é interessante, contudo, na detecção do local de recorrência quando as técnicas convencionais não conseguem distinguir tecido cicatricial de um tumor residual ou recorrente.

O impacto da PET no manuseio clínico-terapêutico foi outro desfecho avaliado e se concentrou fortemente em estudos relacionados ao seu uso na suspeita de recorrência do CCR. Os dados disponíveis, objeto de diversos problemas metodológicos, apontam que a PET poderia contribuir para uma melhor seleção de pacientes para o tratamento cirúrgico, evitando procedimentos desnecessários (laparotomias e cirurgias radicais) e, dessa forma, reduzindo morbidade e custos.

Não foram identificados quaisquer estudos que efetivamente trouxessem evidências de que o uso da PET poderia impactar nos desfechos duros em saúde. Embora a principal mudança de tratamento com o uso da PET refira-se à suspensão de cirurgias desnecessárias, incluindo procedimentos radicais com intento curativo, o que pode contribuir para melhorar os desfechos nesses pacientes, não foram encontradas evidências diretas de benefícios em termos de ganho de sobrevida e esse impacto necessita ser objeto de futuros estudos.

Há que se ter em mente, na avaliação dos resultados aqui apresentados, os diversos problemas metodológicos encontrados nos estudos incluídos nas avaliações de agências de ATS e nas revisões sistemáticas/meta-análises, sendo os principais: estudos primários com populações reduzidas, estudos retrospectivos, espectro restrito de pacientes, vieses de seleção e de verificação e problemas relacionados ao cegamento.

O número de trabalhos avaliando a PET-TC foi reduzido, mas eles tendem a sinalizar para um melhor desempenho da tecnologia combinada em relação à PET isolada, na medida em que a primeira introduz informação anatômica importante, tanto para detecção de lesões quanto para o planejamento terapêutico, aí incluído o radioterápico. É recomendada a realização de trabalhos futuros, que comparem a acurácia e o benefício entre a PET e PET-TC.

As avaliações econômicas realizadas até o momento em outros países dão margem a certo otimismo para o uso da PET no CCR com metástases hepáticas, pois as avaliações realizadas na Austrália, no Canadá e nos Estados Unidos concluíram que o seu uso adicionado à TC é mais efetivo e menos custoso do que a TC sozinha. Entretanto, cabe ressaltar que é imprescindível a realização de uma avaliação econômica para o cenário nacional. Os resultados das avaliações econômicas realizadas em outros países servem apenas como uma sugestão, não sendo possível concluir que a PET é uma tecnologia custo-efetiva para o CCR com metástases hepáticas no Brasil.

## Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
- NEVES FJ, KOIFMAN RJ, MATTOS IE. **Mortalidade por câncer de cólon e reto nas capitais brasileiras no período 1980-1997**. Arq Gastroenterol 2005; 42(1): 63-70.
- 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.
- HABR-GAMA A. **Câncer coloretal: a importância de sua prevenção**. Arq. Gastroenterol. 2005; 42(1): 2-3.
- NEVES FJ, KOIFMAN RJ, MATTOS IE. **Mortalidade por câncer de cólon e reto e consumo alimentar em capitais brasileiras selecionadas**. Rev. Bras. Epidemiol. 2006; 9(1): 112-120.
- 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.
- 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.
- HARMON K, RYAN J, BIEHL T, LEE F. **Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases**. Am J Surg 1999;177:402-404.
- 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.
- JONES T. **The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging**. European Journal of Nuclear Medicine 1996; 23(2): 207-211.
- BLUE CROSS BLUE SHIELD OF MASSACHUSETTS. **PET scans - positron emission tomography**. Policy 358, 2002 In: <http://www.bcbsma.com/hresource/358.htm>
- ROHREN EM, TURKINGTON TG, COLEMAN RE. **Clinical applications of PET in oncology**. Radiology. 2004; 231:305-332.

13. SCHELBERT HR, HOH K, ROYAL HD, BROWN M, DAHLBOM MN, DEHDASHTI F *et al.* **Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG.** J Nucl Med 1998; 39:1302-1305.
14. BOMBARDIERI E, AKTOLUN C, BAUM RP, BISHOF-DELALOYE A, BUSCOMBE J, CHATLAL 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.
15. 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.
16. BRASIL. **Constituição Federal de Brasil.** Emenda Constitucional no. 49. Altera a redação da alínea b e acrescenta alínea e ao inciso xxiii do caput do art. 21 e altera a redação do inciso V do caput do art. 177 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. Diário Oficial da União, Brasília, 8 fev. 2006. Seção 1, p.1.
17. SHIN SS, JEONG YY, MIN JJ, KIM HR, CHUNG TW, KANG HK. **Preoperative staging of colorectal cancer: CT vs. integrated FDG PET/CT.** Abdom Imaging 2008; 33:270-277.
18. THOENI RF. **Colorectal cancer: radiologic staging.** Radiol Clin North Am 1997; 35:457-485.
19. KINKEL K, LU Y, BOTH M, WARREN RS, THOENI RF. **Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis.** Radiology 2002; 224:748-756.
20. BIPAT S, VAN LEEUWEN MS, COMANS EF, PIJL ME, BOSSUYT PM, ZWINDERMAN AH *et al.* **Colorectal Liver Metastases: CT, MR imaging and PET for Diagnosis – Meta-Analysis.** Radiology 2005; 237(1):123-31.
21. LOZANO MJ, LA BLANCA EB. **Tomografía de Emisión de Positrones: síntesis de investigación sobre efectividad en diferentes indicaciones clínicas.** Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2000, 59 p.
22. ARULAMPALAM TH, COSTA DC, LOIZIDOU M, VISVIKIS D, ELL PJ, TAYLOR I. **Positron emission tomography and colorectal cancer.** British Journal of Surgery 2001, 88(2): 176-189.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos para o Ministério da Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2008, 58 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
24. HUEBNER RH, PARK KC, SHEPHERD JE, SCHWIMMER J, CZERNIN J, PHELPS ME, *et al.* **A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer.** J Nucl Med. 2000 Jul;41(7):1177-89.
25. GEUS-OEI LF, VRIENS D, VAN LAARHOVEN HWN, VAN DER GRAAF WTA, OYEN WJG. **Monitoring and Predicting Response to Therapy with 18F-FDG PET in Colorectal Cancer: A Systematic Review.** Journal of Nuclear Medicine 2009; 50(Suppl 1):43S-54S.
26. VRIENS D, GEUS-OEI LF, VAN DER GRAAF WT, OYEN WJ. **Tailoring therapy in colorectal cancer by PET-CT.** QJ Nucl Med Mol Imaging 2009;53:224-44.
27. ZHANG C, CHEN Y, XUE H, ZHENG P, TONG J, LIU J, *et al.* **Diagnostic value of FDG-PET in recurrent colorectal carcinoma: A meta-analysis.** Int J Cancer 2009; 124(1):167-73.
28. AGENCY FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN POLAND. **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. Warszawa – Nowy Sącz, Health Technology Report 2006, 328 p.
29. FLORIANI I, TORRI V, RULLI, E, GARAVAGLIA D, COMPAGNONI A, SALVOLINI L *et al.* **Performance of Imaging Modalities in Diagnosis of Liver Metastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.** Journal of Magnetic Resonance Imaging 2010; 31: 19-31.

30. VLAYEN J, STORDEUR S, VAN DEN BRUEL A, MAMBOURG F, EYSEN M. **La tomographie par émission de positrons en Belgique: une mise à jour.** Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2009. KCE reports 110B, 262 p.
31. FACEY K, BRADBURY I, LAKING G, PAYNE E. **Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers.** Health Technol Assess. 2007;11(44): 267p.
32. MSAC. Medicare Services Advisory Committee. **Positron emission tomography for recurrent colorectal cancer.** Austrália: The Medical Services Advisory Committee (MSAC): Assessment report # MSAC reference 35a, Assessment report, 2007 August, 159p.
33. PARK KC, SCHWIMMER J, SHEPHERD JE, PHELPS ME, CZERNIN JR, SCHIEPERS C, *et al.* **Decision Analysis for the Cost-effective Management of Recurrent Colorectal Cancer.** Annals of Surgery 2001; 233(3): 310-9.
34. ZUBELDIA JM, BEDNARCZYK EM, BAKER JG, NABI HA. **The Economic Impact of 18FDG Positron Emission Tomography in the Surgical Management of Colorectal Cancer with Hepatic Metastases.** Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals 2005; 20(4): 450-6.
35. MSAC. Medicare Services Advisory Committee. **Positron emission tomography for recurrent colorectal cancer.** Australia: The Medical Services Advisory Committee (MSAC): Assessment report # MSAC reference 35a, Assessment report, 2007 August, 159p.
36. SLOKA JS, HOLLET PD, MATHEWS M. **Cost-effectiveness of Positron Emission Therapy in Recurrent Colorectal Cancer in Canada.** McGill Journal of Medicine 2004; 7(2). Disponível em [http://www.medicine.mcgill.ca/mjm/issues/v07n02/orig\\_articles/orig\\_articles5.htm](http://www.medicine.mcgill.ca/mjm/issues/v07n02/orig_articles/orig_articles5.htm) Acesso em 18/01/2010.

## Glossário

## Em destaque

### Ação inédita da Anvisa e do Ministério da Saúde trouxe nova opção para o tratamento da hepatite B crônica

Em decisão histórica, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou em outubro passado, por meio da RDC nº 53, o uso do medicamento fumarato de tenofovir disoproxila para o tratamento da hepatite B crônica, mesmo sem que tivesse havido o pedido de inclusão de nova indicação por parte da empresa detentora do registro. Esse medicamento já tinha registro para o controle da AIDS e desde 2003 faz parte do elenco de medicamentos fornecidos pelo Programa Nacional de DST/AIDS.

Nos Estados Unidos e na Europa, a empresa produtora solicitou e obteve aprovação para o uso do medicamento no tratamento da hepatite B. No entanto, no Brasil, devido a um acordo comercial, a empresa detentora do registro nunca havia solicitado a aprovação da indicação para hepatite B. Esse acordo teria como objetivo proteger o mercado de um outro medicamento de custo bastante superior, o adefovir. Como essa situação era contrária ao interesse público, e considerando que a eficácia e a segurança do tenofovir estavam comprovadas pelas evidências científicas existentes, a Anvisa decidiu aprovar a nova indicação do medicamento.

A decisão da Anvisa abriu caminho para a inclusão do tenofovir no novo protocolo de tratamento para a hepatite B crônica. Com essa inclusão, o Ministério da Saúde possibilitou o acesso dos pacientes com hepatite B a um medicamento eficaz e seguro, e com custos inferiores a outros medicamentos. A decisão de incorporação desse medicamento no SUS só foi possível após ampla discussão sobre o assunto na Comissão para Incorporação de Tecnologias em Saúde – CITEC, do Ministério da Saúde. Além da atuação de todos os participantes da CITEC, deve-se destacar o importante trabalho realizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS/MS, com o aprimoramento da proposta de protocolo para o tratamento da hepatite B, ao longo da discussão, e da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS, que reuniu esforços de diversos pesquisadores sobre o tema da avaliação econômica de medicamentos para hepatite B, no âmbito dos projetos promovidos pelo edital MCT-CNPq/MS-SCTIE-DECIT 33/2007.

Com a decisão da autorização do uso do medicamento e com a sua incorporação no SUS, ficou assegurado à população o acesso a uma importante opção de tratamento aos pacientes com hepatite B, o que mostra como uma atuação integrada e cooperativa entre várias áreas do Ministério da Saúde e da Anvisa pode levar a excelentes resultados para a população.



## CARTAS

O Núcleo Editorial Executivo do BRATS recebeu carta da empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. referente ao BRATS nº 10 (Rituximabe no tratamento do Linfoma não-Hodgkins difuso de grandes células B). Tanto a carta quanto a resposta estão disponíveis nos links a seguir:

**[Carta da Empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.](#)**

**[Resposta à carta](#)**

## Expediente

### Redação

Aline Monte de Mesquita  
Cesar Augusto Orazem Favoreto  
Cidley de Oliveira Guioti  
Cíntia Maria Gava  
Clarisse Pereira Dias Drumond Fortes  
Cláudia Regina Garcia Bastos  
Eduardo Coura Assis  
Fábio André Nanci Izidro Gonçalves  
Flávia Cristina Ribeiro Salomon  
Frances Valéria Costa e Silva  
Ione Ayala Gualandi de Oliveira  
Márcia de Oliveira Fernandes  
Rodolfo Rego Deusdará Rodrigues  
Rondineli Mendes da Silva  
Svetlana Costa de Carvalho

### Colaboradores

Ana Cristina Marques Martins  
Rosângela Caetano  
Sandro José Martins

### Núcleo Editorial

Alexandre Lemgruber Portugal  
d'Oliveira  
Clarice Alegre Petramale

Isabela Santos  
Flávia Tavares Silva Elias

### Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky  
Andres Pichon-Riviere  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giácomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra  
Margareth Crisóstomo Portela  
Marisa Santos  
Otávio Berwanger  
Ronir Raggio Luiz  
Rosimary Terezinha de Almeida  
Sebastião Loureiro  
Suzana Alves  
Thais Queluz

### Projeto gráfico e diagramação

Assessoria de Divulgação e Comunicação  
Institucional da Anvisa

Agência Nacional de Vigilância Sanitária -  
Anvisa  
SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200  
CEP: 71205-050  
Brasília – DF

Anvisa Atende 0800 642 9782  
Disque Saúde 0800 61 1997  
Disque Intoxicação 0800 722 6001

E-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)  
[www.ans.gov.br](http://www.ans.gov.br)  
[www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie)

Apoio  
Organização Pan-Americana da Saúde –  
OPAS

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)