

Radioterapia Intraoperatória de Tumores de Mama

Nº 228

Setembro/2016



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 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

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – 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: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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/MS) – 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 aquelas com evidência científica comprovável, 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.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	4
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	12
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	13
5.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	20
6.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	22
7.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	22
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
9.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	24
10.	CONSULTA PÚBLICA	25
11.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	26
12.	DECISÃO	27
13.	REFERÊNCIAS.....	28



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Radioterapia Intraoperatória (Intrabeam®)

Indicação: Estádios iniciais sem acometimentos linfático axilar (0, I ou II com N0) do câncer de mama, imediatamente adjuvante à mastectomia parcial (lumpectomia ou tumorectomia/centralectomia/segmentectomia/quadrantectomia), em dose única e antes do fechamento da ferida operatória.

Demandante: Carl Zeiss do Brasil Ltda.

Contexto: O Câncer de mama nos estádios iniciais sem acometimentos linfático axilar (0, I ou II com N0) pode ser tratado com mastectomia parcial sem esvaziamento axilar associada à radioterapia. A radioterapia intraoperatória em dose única apresenta-se como uma opção de tratamento, substituindo a radioterapia que leva de 5 a 7 semanas.

Pergunta: A técnica de radioterapia intraoperatória é mais eficaz e segura do que radioterapia externa conformada tridimensional, em mulheres submetidas à mastectomia parcial?

Evidências Científicas: Os dados da literatura demonstram um aumento na recorrência local do tumor em cerca de 2%. O risco relativo estimado de recorrência local da radioterapia intraoperatória, quando comparada à radioterapia externa conformada tridimensional foi de 2,83 (IC95% 1,23-6,51). A radioterapia intraoperatória apresentou melhores desfechos cosméticos e redução na toxicidade grave. Os estudos de qualidade de vida mostraram pequenos ganhos, e os estudos de preferências mostraram uma aceitação de risco de recorrência em 2,3% para o uso radioterapia intraoperatória, frente ao maior conforto na dose única.

Avaliação Econômica: Os dados utilizados para alimentar o modelo de Markov apresentados pelo demandante não foram considerados adequados. A troca nos dados gerou um ICER de 100.528,10/QALY. O procedimento passa a ser custo-efetivo (em um limiar 1 PIB *per capita*/QALY) a R\$ 3.030,00.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O cálculo do impacto apresentado pelo demandante foi considerado inadequado. Nova estimativa de impacto gerou um impacto mínimo de R\$ 26.660.242,00 no primeiro ano, considerado elevado.

Considerações Finais: Recomendação forte contra a incorporação. As evidências científicas demonstram um aumento absoluto na recorrência local do tumor em cerca de 2% com a



utilização da radioterapia intraoperatória. Ademais, ao refazer o modelo econômico apresentado pelo demandante, o procedimento proposto não seria custo-efetivo para o contexto do SUS.

Recomendação da CONITEC: Após análise das evidências científicas disponíveis sobre tecnologia e a mesma não apontar benefícios e o impacto orçamentário ser alto, o que representaria impactos significativos para o SUS, o plenário, em reunião da CONITEC realizada nos dias 28 e 29 de junho de 2016, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação.

Consulta Pública: Foram recebidas três contribuições durante a consulta pública, concordando com as conclusões e acrescentando algumas sugestões no texto do Relatório, o que foram acatadas.

Deliberação Final: Na 48ª reunião, realizada no dia 01 de setembro de 2016, o plenário da CONITEC recomendou a não incorporação da radioterapia intraoperatória como procedimento específico para o tratamento do câncer de mama em estádios iniciais sem acometimento linfático axilar (0, I ou II com N0), em dose única, adjuvante à mastectomia parcial, ressaltando, porém que, conforme incluído na 23ª edição do Manual de Bases Técnicas – Oncologia, do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), o uso de técnica de radioterapia intraoperatória (em dose única e antes do fechamento da ferida operatória) imediatamente adjuvante à exérese do tumor por mastectomia conservadora pode ser autorizada, registrada e faturada conforme explicitado no Manual. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Decisão: Não incorporar a radioterapia intraoperatória como procedimento específico para o tratamento do câncer de mama em estádios iniciais sem acometimento linfático axilar (0, I ou II com N0), em dose única, adjuvante à mastectomia parcial, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 32 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 183, de 22 de setembro de 2016, pág. 41.



O objetivo deste relatório é descrever a análise crítica, realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia (INC/MS), em parceria com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), sobre as evidências científicas de eficácia e segurança da técnica de radioterapia intraoperatória de mulheres submetidas à mastectomia parcial, visando a avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

2. A DOENÇA

O câncer de mama é uma doença decorrente da multiplicação de células anormais da mama(1). De uma maneira geral, o desenvolvimento de câncer está associado à interação de fatores externos e internos que resultam em eventos capazes de gerar sucessivas mutações ao material genético das células. Dentre os fatores associados ao desenvolvimento do câncer de mama, destacam-se a ingestão de alimentos gordurosos, obesidade, idade da menarca e redução no número de gestações e na amamentação. Também se destacam a história familiar e a predisposição genética, em especial a presença do gene BRCA(2).

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais diagnosticada (Figura 1), excluindo-se os tumores não melanóticos de pele, e que mais leva ao óbito entre mulheres (1, 2). Raro antes dos 35 anos, sua taxa de incidência aumenta progressivamente acima desta idade, especialmente após os 50 anos. Para o Brasil, em 2016, são esperados 57.960 novos casos de câncer de mama e são previstos 14.388 óbitos(1). Apesar dos avanços recentes, a incidência diferente entre as regiões do Brasil (Figura 2) reflete, entre outros fatores, a estrutura etária da população e as dificuldades de acesso ao diagnóstico. Por exemplo, a incidência do câncer de mama em Cuiabá é quase a metade da observada em Porto Alegre, mostrando como o acesso ao diagnóstico precoce (e, conseqüentemente, ao tratamento em estágios iniciais) do câncer de mama ainda é limitado e desigual entre as regiões do Brasil. Cabe ressaltar que parte dos casos pode ser atribuída à sobrediagnóstico.

Além da carga de mortalidade e de morbidade, o câncer de mama tem considerável impacto econômico, uma vez que atinge pessoas em idade produtiva e o seu tratamento utiliza tecnologias de alto custo.



Figura 1 - Distribuição e número de casos novos de câncer por sexo

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma* (FIGURA 1)

Homens			Mulheres		
Localização primária	casos novos	%	Localização primária	casos novos	%
Próstata	61.200	28,6%	Mama Feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%	Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%	Colo do Útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%	Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%	Corpo do Útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%	Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%	Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%	Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%	Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Fonte: Instituto Nacional de Câncer – INCA – 2015 (2).

Figura 2- Taxa de incidência do câncer de mama por algumas cidades brasileiras



Fonte Instituto Nacional do Câncer-INCA - Registro de Câncer no Brasil –2010(2)

Tem-se observado em países desenvolvidos uma redução da mortalidade. A justificativa para tal é atribuída à detecção precoce por meio da mamografia para rastreamento e do uso de terapias adjuvantes, redução que em parte pode ser devida ao aumento no denominador das proporções de óbitos em pacientes com câncer e ao chamado viés de antecipação(6). Alguns países(3) observaram uma redução na incidência do câncer de mama, em especial em grupos que deixaram de utilizar terapia de reposição hormonal. No Brasil, essa realidade não é a mesma: devido a um atraso no diagnóstico e na instituição de



terapia adequada, o aumento da incidência do câncer de mama tem sido relacionado com o aumento da taxa de mortalidade(1).

Os sintomas do câncer de mama são pouco expressivos, exceto em estágios avançados, sendo uma grande parte de pacientes diagnosticadas pela identificação de um nódulo à palpação ou na mamografia. Os achados da doença mais avançada incluem linfonodos axilares palpáveis e alterações cutâneas da mama, como vermelhidão, espessamento e retração da pele, podendo chegar ao aspecto denominado “casca de laranja”. Outra possível fonte de sintomas é a ocorrência de metástases. Os sinais e sintomas mais comuns da doença metastática são dor óssea, icterícia e náusea por acometimento hepático e falta de ar por acometimento pulmonar.

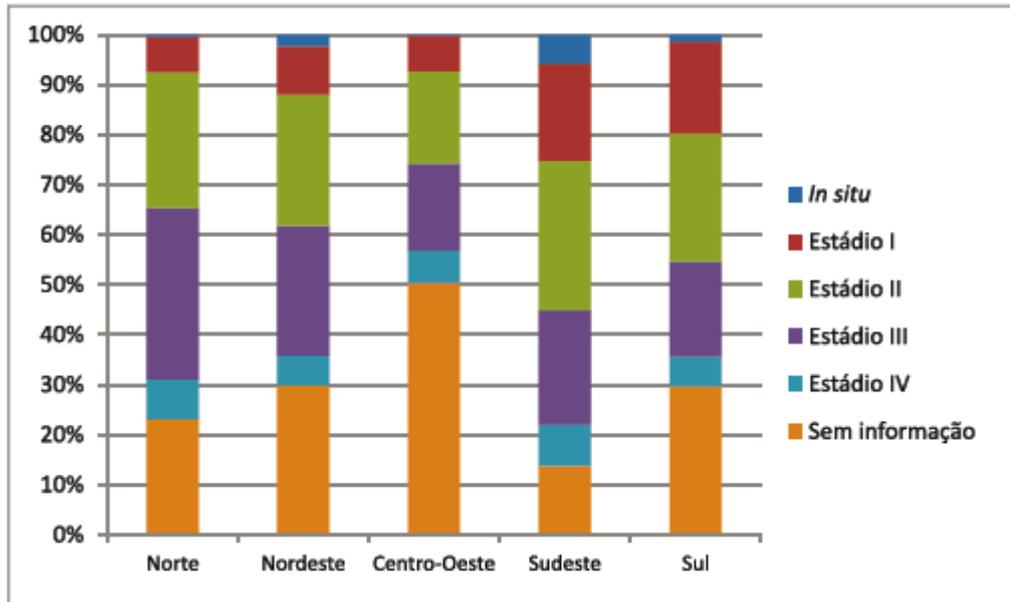
O diagnóstico é realizado pela biopsia da lesão suspeita. Além das colorações usuais para o exame histopatológico da amostra, é recomendado a pesquisa da presença dos receptores hormonais (RH) - de estrogênios - RE e de progesterona – RP - e do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER2), como suporte à decisão do esquema terapêutico e como fatores prognósticos.(4,5)

O tratamento é guiado pelo tipo histopatológico do tumor, pela extensão da doença (estadiamentos clínico e patológico, definidos pela classificação TNM (tumor primário, acometimento de linfonodos regionais e presença ou ausência de metástase), pelo volume mamário em relação ao nódulo tumoral, idade, capacidade funcional e comorbidades que o paciente apresente, pela presença ou ausência dos já mencionados RE, RP e HER2, por tratamento prévio porventura realizado e pela finalidade terapêutica(4).

A base inicial da terapêutica e do prognóstico dos casos é o estágio tumoral ao diagnóstico ou ao início do tratamento. No Brasil (Figura 3), o percentual de casos avançados (em estágios III e IV) varia de 25% a 42%, conforme as regiões, sendo também variável o percentual dos casos sem estágio informado, de mais de 20% a até 50%(8)



Figura 3 - Percentual de estadiamento clínico dos cânceres de mama registrados nos RHC. Brasil, 2010 e 2011.



Fonte: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo_numero3_2015.versao_2016.pdf*.

Notas: No RHC, é registrado o estadiamento mais próximo ao início do tratamento. Os casos “sem informação” incluem os “não se aplica”. AM, RR e RO não enviaram base de dados para o IntegradorRHC. Os dados de SP representam 48% do total de casos da Região Sudeste.

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e regional e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo.(4)

A radioterapia paliativa é utilizada, por exemplo, em caso de metástase óssea, metástase cerebral, síndrome de compressão medular neoplásica. Outra possibilidade de indicação é no tratamento neoadjuvante, particularmente se houver falha da quimioterapia ou hormonioterapia prévia.(4)

O tratamento do câncer inicial de mama, ou seja, em estágios 0, I ou II, é baseado em uma abordagem multidisciplinar e envolve o acesso à cirurgia, radioterapia e oncologia clínica (quimioterapia, inclusive a hormonioterapia).



O objetivo da radioterapia é destruir quaisquer depósitos de células tumorais remanescentes na mama e em cadeia linfática em pacientes tratados por qualquer cirurgia, conservadora ou mastectomia, ou controlar local e regionalmente um tumor inoperável. Além disso, como já mencionado, também pode ser utilizada para redução do tamanho do tumor antes da cirurgia(4). A radioterapia utilizada em conjunto com a cirurgia em estádios mais precoces do câncer de mama é denominada radioterapia adjuvante.

A radioterapia adjuvante, após a cirurgia, está indicada em pacientes com pelo menos uma das seguintes situações: quatro ou mais linfonodos positivos; segmentectomia (cirurgia conservadora de mama); margem positiva, quando não for possível nova intervenção cirúrgica; e tumores maiores ou iguais a 5 cm. Em casos de pacientes com um a três linfonodos positivos, deve-se analisar o risco-benefício da radioterapia (4).

O tratamento conservador da mama consiste em uma cirurgia conservadora associada a radioterapia adjuvante. De acordo com o esquema atual de referência (50 Gy em 25 frações), esta consiste em 25 sessões de radioterapia durante 5 semanas em todo o volume da mama, mais uma dose sobre o leito tumoral em 10 sessões durante 2 semanas, totalizando 7 semanas de tratamento.

O desenvolvimento da irradiação hipofracionada (redução do número de frações e da dose total) permite propor às pacientes tratamentos mais curtos. A irradiação da mama com este esquema deve ser estimulada, considerando que o efeito sobre o controle locorregional e a sobrevida seja idêntico ao esquema padrão, sem aumentar efeitos secundários nem acarretar prejuízo estético. Atualmente, o hipofracionamento não é recomendado no caso de quimioterapia adjuvante ou após mastectomia ou irradiação linfática associada, devendo ser considerada nas pacientes com mais de 50 anos em caso de tumores pT1, pT2, pN0, M0 e RH positivos, não de alto grau histológico e na ausência de êmbolos vasculares peritumorais e após ressecção com margens livres, reduzindo o tratamento para 13 a 16 frações.(4)

A radioterapia parcial da mama (em que consiste a radioterapia intraoperatória mamária) tem por objetivo limitar o volume de irradiação unicamente ao leito tumoral. Pode ser realizada por meio de diversas técnicas; entretanto, deve ser empregada dentro de estudos controlados.(7,8) Esse tipo de radioterapia, que é aplicada em dose única e antes do fechamento da ferida operatória, pode ocorrer no serviço de radioterapia (acelerador linear - à base de elétrons) ou na sala cirúrgica (*Intrabeam* - à base de fótons).



A modalidade de radioterapia mais utilizada é a teleterapia externa. Com o advento de outras técnicas passou a ser chamada de “radioterapia convencional”, e se associa à redução no risco de recorrência em 10 anos de 48%(8).

Para o câncer de mama, são descritas na literatura diferentes técnicas de radioterapia externa, principalmente a radioterapia conformada tridimensional (RT-3D). Esta técnica baseia-se no uso de um *software* (Sistema de Planejamento de Tratamento), para determinar a distribuição de dose de radiação no tumor. Desse modo é possível reduzir a exposição de tecidos sadios (*e.g.* coração e pulmão)(9). A otimização de dose no tumor é feita por meio de planejamentos que utilizam imagens de tomografia computadorizada.

As técnicas denominadas “irradiação parcial da mama (IPM)” foram desenvolvidas mais recentemente. Nestas aplica-se a radiação somente no sítio de onde o tumor foi retirado (cavidade cirúrgica). A IPM inclui modalidades como a RT-3D, a braquiterapia e a radioterapia intraoperatória(7).

A braquiterapia é pouco utilizada no tratamento do câncer de mama, uma vez que o resultado estético é frequentemente desfavorável.

A RT-3D é o padrão de tratamento pela literatura, uma vez que os riscos de lesão ao coração ou pulmões com a radioterapia dita convencional são elevados (9). No SUS, o planejamento para este tipo de radioterapia é, hoje, compatível apenas para casos de tumores do sistema nervoso central (SNC) e do adenocarcinoma de próstata, porém isso não impede que os hospitais habilitados em oncologia com radioterapia, a maioria absoluta de natureza pública ou filantrópica, o utilizem em casos de outros tumores.

Entre outros fatores, o planejamento com tomografia computadorizada permite, consistentemente, diminuir a dose recebida pelo coração, por meio de ajustes individualizados, e, na RT-3D, assim como na radioterapia dita convencional, o tratamento dura de 5 a 7 semanas. Em algumas situações, o volume é modificado ou até o tratamento é contra-indicado. Na opinião dos especialistas, isso se reverte em diminuição da mortalidade por causas cardíacas (secundárias a irradiação do miocárdio). Há melhora estética com a diminuição das teleangiectasias.(9)

Pesquisas em andamento destinam-se a explorar outras modalidades de radioterapia que irão minimizar toxicidades sem reduzir-lhe a eficácia. Um exemplo disso é a radioterapia intraoperatória (RIO ou IORT), que condensa a dose terapêutica inteira em uma única fração,



permitindo, por sua vez, que o procedimento cirúrgico e a radioterapia possam ser concluídos no mesmo dia. (9)

A TECNOLOGIA

É denominada radioterapia intraoperatória (RIO) a técnica em que se aplica a dose de radiação dentro do tecido mamário. Isso é feito, habitualmente, em dose única, logo após a retirada do tumor, antes do fechamento da ferida operatória, sendo uma técnica reservada para casos de tumores de baixo risco de recorrência.

A aplicação pode ocorrer na sala cirúrgica (*Intrabeam* – à base de fótons ou ELIOT, à base de elétrons) (10), não sendo recomendável no setor de radioterapia.

As vantagens destacadas pela literatura para a RIO são: possível menor custo, por ser dose única, comparada a seis semanas na RT-3D, e a possibilidade de ampliar o acesso ao serviço de radioterapia, porque os pacientes tratados com RIO não vão ocupar vagas no acelerador linear(11).

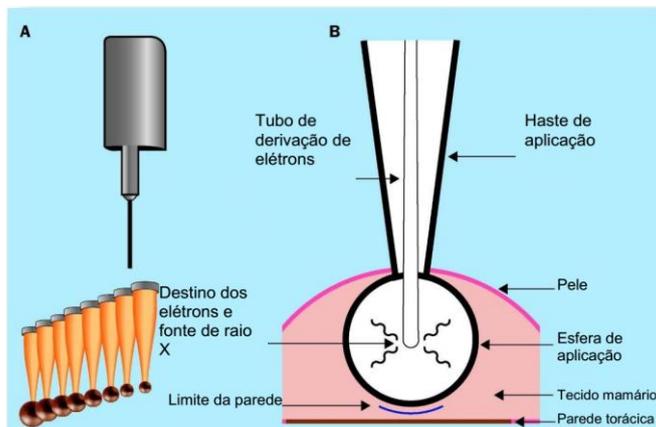
As limitações destacadas por Holmes(12) são: a possibilidade de margens inadequadas, necessitando novas doses radioterápicas, e o erro na sua indicação frente à indisponibilidade de médico patologista na sala cirúrgica. O tratamento em pacientes de maior risco pode ser subterapêutico, podendo em alguns casos ser suplementado por doses adicionais (*boost*).

O Sistema de Radioterapia Intrabeam PRS500 (Carl Zeiss, Meditec, Alemanha) tem registro na ANVISA, sob o número 25351.704018/2008-91.

Consiste de um sistema radiação de baixa energia, à base de fótons, para ser aplicado em sala cirúrgica, logo após a retirada do tumor, com a pele ainda aberta. A fonte de radiação é acionada por 25-30 minutos, por meio de uma haste (Figura 4), para aplicar tipicamente 20 Gy em dose única.



Figura 4 – Intrabeam



Fonte: Documento de submissão para incorporação da empresa Carl Zeiss do Brasil Ltda.

O equipamento deve manter distância de transmissores e celulares, pelo risco de interferência eletromagnética. A sala cirúrgica não necessita blindagem especial. O aparelho deve ser revestido por capa estéril descartável com fabricação exclusiva pela Carl Zeiss. As hastes de aplicação têm meia vida estimada em 100 aplicações. São recomendadas manutenções periódicas pela própria empresa. A característica da radiação de baixa energia entregue pelo equipamento, é que a dose plena é aplicada na área crítica peritumoral, sendo atenuada pela distância, minimizando, assim, os danos aos tecidos saudáveis(13).

Em parecer de avaliação de tecnologias realizado para o NICE (13), o custo do equipamento no Reino Unido foi estimado em £435,000 (R\$2.194.000,00), incluindo um jogo de hastes (£3170 por 100 aplicações). Adicionalmente, a manutenção anual foi estimada em £35,000 (R\$176.554,00); capotes para proteção à radiação (pacote de 10 £1041 ou R\$ 5.251,00 para 5 tratamentos) e protetores estéreis (pacote de 5 £95,00 ou R\$ 479,00 para 5 tratamentos).

Em estudo realizado por Jordar-Sanches (7), na Espanha, cada sessão de RIO incluiu, além da aplicação radioterápica, quatro consultas médicas e uma dosimetria física, sendo o custo estimado em 7.715,43 euros. A RIO foi a modalidade de radioterapia de mama mais cara entre as modalidades avaliadas.



3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: CARL ZEISS DO BRASIL LTDA.

Tecnologia Proposta: Sistema de Radioterapia INTRABEAM PRS500. Fabricante: CARL ZEISS MEDITEC Registro na ANVISA: 10332030060. Aplicação 20-45 min de aplicação na cavidade cirúrgica (mastectomia parcial).

Benefícios esperados segundo a demandante: Eficácia e precisão no direcionamento do feixe de radiação; controle local do tumor; irradiação local direcionada com elevada eficácia radiobiológica, sem danos a tecidos saudáveis; maior qualidade de vida e conforto dos pacientes durante o tratamento, que é realizado durante a cirurgia; vantagens sócio-psicológicas aos pacientes, que retornam ao convívio social mais rapidamente; e redução de custos para a instituição.

Valor Proposto para Incorporação pelo Demandante: R\$ 6.867,00.

Infraestrutura: Segundo o demandante, não requer adequação de infraestrutura, como blindagem ou paredes especiais.

ICER estimado pelo demandante: 11.077/QALY

Impacto Orçamentário Estimado pelo Demandante: Aproximadamente 10 milhões de reais para o primeiro ano.

A estratégia de busca adotada pelo demandante não pôde ser testada, uma vez que foi realizada uma tradução livre dos termos de busca do Medline para o Português, e a base de dados alemã DIMDI não é disponível em Inglês ou Espanhol. Chama atenção o fato de a busca ter sido realizada em 2013.

Foram incluídas pelo demandante análises de subgrupo, múltiplas publicações com a mesma população e resumos de congressos, que não são considerados válidas neste Relatório. A utilização da Eficácia da RIO como *boost* (radioterapia aplicada no intraoperatório como reforço à radioterapia externa) não foi avaliada, uma vez que o demandante não encaminhou modelo econômico para essa indicação, e os resultados para a aplicação em dose única já foram desfavoráveis.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Foi realizada nova busca de evidências científicas, que se concentrou na indicação mais frequente e com melhores resultados, conforme descrito no Quadro1:

Quadro 1 - Pergunta estruturada para a busca de evidências

População	Pacientes com câncer de mama inicial (estágios 0, I e II com N0) submetidos à mastectomia parcial.
Intervenção	Radioterapia com Intrabeam.
Comparadores	Radioterapia 3D (radioterapia conformada tridimensional).
Desfechos	Sobrevida, sobrevida livre de progressão, qualidade de vida (utilidades), benefícios estéticos, eventos adversos.
Tipos de estudos	Eficácia- revisões sistemáticas, ensaios clínicos, coortes. Segurança- estudos transversais e séries e relatos de caso.

Perguntas fundamentais a serem discutidas são:

1. A radioterapia intraoperatória, em pacientes no estágio inicial de câncer de mama sem acometimento linfático regional, submetidas à mastectomia parcial (retirada do nódulo com margens de segurança) é mais eficaz do que a radioterapia externa de mama pela técnica RT-3D (radioterapia conformada tridimensional)?
2. A estratégia de mastectomia parcial associada a RIO representa um ganho de QALY quando comparada à estratégia de associação da mastectomia parcial com a RT-3D adjuvante por 5-6 semanas?
3. A estratégia mastectomia parcial associada a RIO reduz eventos adversos quando comparada à estratégia de associação da mastectomia parcial com a RT-3D adjuvante por 5-6 semanas)?
4. Qual a razão de custo-efetividade incremental (ICER) e o impacto orçamentário para um ano de incorporação da RIO?



Além de serem analisadas todas as evidências enviadas pelo demandante, foram realizadas buscas complementares de forma manual e na base de dados Medline (via Pubmed), adicionando a localização de dados de qualidade de vida, preferências e relatórios das agências de ATS. As referidas estratégias de busca se encontram descritas no Quadro 2.

Quadro 2 - Estratégia de busca Medline via pubmed

("quality of life"[Title/Abstract]) AND (((("breast cancer"[tw] OR "breast tumor"[tw] OR "breast carcinoma"[tw] OR "breast neoplasms" [mesh]) AND (radiotherapy [mesh] OR "radiation therapy"[tw]) AND ("intraoperative radiotherapy"[tw] OR "IORT"[tw] OR "Intrabeam" [tw])))

("breast cancer"[tw] OR "breast tumor"[tw] OR "breast carcinoma"[tw] OR "breast neoplasms" [mesh]) AND (radiotherapy [mesh] OR "radiation therapy"[tw]) AND ("intraoperative radiotherapy"[tw] OR "IORT"[tw] OR "Intrabeam" [tw])

Aplicado o filtro para ensaios clínicos

((((((((((randomized controlled trial[pt])) OR (controlled clinical trial[pt]))

OR (randomized[tiab])) OR (placebo[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (trial[tiab])) OR

(groups[tiab])) OR (drug therapy[sh]))

NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

Foi selecionada como partida a revisão sistemática (RS) publicada por Li Zhang em 2015 (14), aplicada a estratégia de busca abaixo e sem localização de mais nenhum dado. A revisão sistemática, com busca nas bases MEDLINE, EMBASE, Web of Science e Cochrane Library, foi considerada de boa qualidade (AMSTAR) (15). Foram incluídos na RS quatro estudos, com um total de 5.415 pacientes. Dois dos estudos incluídos eram ensaios clínicos randomizados. Os achados da revisão sistemática encontram-se descritos na Tabela 1. Os dois ensaios incluídos na RS foram considerados de boa qualidade, com perda de pontuação por serem abertos.



EFICÁCIA

Os dados demonstram uma perda de eficácia com maior risco de recorrência (Tabela 1). Vaidya (16), em uma série com acompanhamento de até 5 anos, observou necessidade de suplementação com radioterapia 3D em 15,2%.

O risco de recorrência local foi de 3,3% na RIO (95% CI 2,1–5,1) e 1,3% (0,7–2,5) na RT-3D ($p=0,042$), com mortalidade global semelhante entre os grupos (RIO 3,9% e RT-3D 5,3% ($p=0,099$)).

Parte do resultado desfavorável foi atribuído a escolha inadequada das pacientes de pior prognóstico (jovens, tumor >2cm, linfonodos positivos), paradoxalmente que mais se beneficiariam de um procedimento cirúrgico mais estético e, portanto, mais conservador. Bartelink (17) relata trabalho com o braço de irradiação parcial de mama com 7 vezes mais recorrência.

A RIO deve ser utilizada de forma individualizada com uma cuidadosa seleção de pacientes de baixo risco de recorrência (13). Análise do banco de dados do estudo ELIOT (18, 19) e do TARGIT (20) sugere que devam ser considerados o tamanho e diferenciação do tumor, os marcadores hormonais, positividade dos linfonodos e as margens cirúrgicas. A ausência de médico patologista na sala cirúrgica é um limitante para a correta avaliação da indicação de RIO.

A preferência dos pacientes, como aversão à radioterapia externa, de maior duração, e danos estéticos, também pode guiar a indicação.

SEGURANÇA

A maior ocorrência de seroma na RIO não se apresenta como uma complicação relevante. Kraus-Tiefenbacher (21) observou que esta diferença só é detectada pela tomografia computadorizada. Quando os grupos são comparados por desfechos clínicos, a incidência de seroma é semelhante entre a RIO e a RT-3D.

Consenso alemão de 2007 (22) afirma que o tempo de acompanhamento dos ensaios não é suficiente e recomenda a RIO apenas em cenários de pesquisa, desencorajando o uso rotineiro, recomendação similar à das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama, do Ministério da Saúde do Brasil (6).



Tabela 1 - Resumos dos Dados de Eficácia e Segurança (Li Zhang 2015)

DESFECHO	RESULTADOS	OBSERVAÇÕES
Recorrência ipsilateral* do tumor	Aumento do risco de recorrência (RR 2,83 IC95% 1,23-6,51).	Elevada heterogeneidade entre os ensaios clínicos (I^2 58,5%), ensaios observacionais homogêneos (I^2 0%).
Mortalidade global	Sem diferença (RR 0,88 IC95% 0,66-1,17).	Sem heterogeneidade (I^2 0%).
Mortalidade por câncer	Sem diferença (RR 1,20 IC95% 0,77 -1,86).	Sem heterogeneidade (I^2 0%).
Metástase a distância	Sem diferença (RR 0,95 IC95% 0,61-1,49).	Sem heterogeneidade (I^2 0%).
Desfecho cosmético**	Melhor na RIO (RR 2,07 IC95% 1,12-3,85) .	Primeiro ano.
Toxicidade	Variável	Veronesi (23) observou menos eventos adversos no grupo RIO (eritema, hiperpigmentação, prurido, fibrose pulmonar). Vaidya (20) observou dados semelhantes de complicações totais e nas graves, embora com RTOG***3/4 menor na RIO.(4/1720 RIO e 13/1731 RT-3D $p=0,02$). Risco de seroma**** maior na RIO, retardo na cicatrização da ferida.

* Recorrências do tumor no mesmo quadrante que o tumor primário.

** Fotografias digitais, probabilidade de ser excelente ou bom.

***Toxicidade relacionada à radioterapia.

**** Excesso de líquido que fica retido próximo à cicatriz cirúrgica.



Impacto na qualidade de vida e Estudos de Preferências

A qualidade de vida é um ponto fundamental para a discussão econômica, uma vez que não há ganho na taxa de recorrência local. Foram localizados cinco artigos, que se encontram na Tabela 2. O demandante utilizou os dados de Mansel 2007(24) como fonte para o modelo. Os dados demonstram pequenas vantagens, mas são limitados, de baixa qualidade e com problemas de validade externa.

Não foi localizado nenhum estudo considerado metodologicamente adequado medindo diretamente ganhos de utilidade com a RIO. Os dados com os instrumentos EORTC QLQ-C30 e QLQ-BR23 (não extrai utilidades) demonstram menos “sintomas de mama”. A revisão do NICE concluiu que a RIO gerava menos QALY, sendo as únicas vantagens (no cenário inglês) o menor custo e o conforto do paciente.



Tabela 2 - Qualidade de vida

AUTOR/ANO	DESENHO	TAMANHO	MEDIDA QV	RESULTADOS	OBS
Welzel 2013(25)	Subgrupo de 87 mulheres (TARGIT-A). Comparação com controles não randomizados.	230 mulheres (31-84 anos)	QLQ-C30 QLQ-BR23	Não extraiu utilidades.	
Welzel 2010(26)	Caso-controle pareado por idade e tempo, amostra de conveniência.	23 mulheres com RIO. 23 RIO + RT-3D, 23 RT-3D.	QLQ-C30 e QLQ-BR23	Não extraiu utilidades. Semelhantes entre RIO e RT-3D. Sem diferença na QV global e diversos parâmetros, menos "sintomas da mama" (19,2 x 8,6), melhora desempenho sexual (71,4 x 46,7).	Jovens e com tumores maiores que 2cm (contra-indicado RIO).
Mansel 2007(24)	Transversal, "vinhetas" hipotéticas.	26 mulheres com cancer, idade média 68 anos.	Utilidade por <i>Standard Gamble</i>	Livre de doença 0,989. Recorrência 0,911.	Não avaliou RIO, nem RT-3D. Estima utilidade contra "saúde perfeita". Resultados incompatíveis com dados brasileiros (utilidade estimada para recorrência maior que a utilidade geral da população brasileira).
Hayman (27)	Estudo de custo-efetividade (resumo de congresso).	Braço RIO 97 mulheres com tratamento conservador. Braço RT-3D- consenso de especialistas.	Sem detalhes		Inadequado do ponto de vista de validade interna e externa.



AUTOR/ANO	DESENHO	TAMANHO	MEDIDA QV	RESULTADOS	OBS
NICE Picot 2015(13)	Revisão sistemática para elaboração de 9 estudos. modelo.			Livre de Recorrência no 1º ano= 0,7728; livre de recorrência após 1º ano 0,8112, recorrência local 0.779; qualquer outra recorrência 0,685 .	O estudo de custo-efetividade considerou a RIO menos efetivo e mais barato, gerando menos QALY. Tempo de acompanhamento inadequado.

Tabela 2 - Qualidade de vida continuação



5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou estudo de custo-efetividade elaborado no Reino Unido e traduzido para o Português (Tabela 3).

O texto enviado no anexo intitulado “ANÁLISE DE CUSTO DE UTILIDADES (ACU) EM FOCO NA RADIOTERAPIA INTRAOPERATÓRIA INDIVIDUAL COM O INTRABEAM® (TARGIT-A) EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA DURANTE O ESTÁGIO INICIAL NO BRASIL” contém relevantes erros de tradução dificultando sua interpretação (como, por exemplo, custo-efetividade traduzido como “uma estratégia de custo-benefício elevado”, análise de sensibilidade como “testar a suspeita de parâmetros”, “modelo de suspeitas”, ICER como “índice de eficiência do custo adicional”, “a PSA permite uma propagação sistemática da suspeita em todos os modelos de parâmetros ao atribuir distribuições para os parâmetros”), e a tabela com os valores utilizados para alimentar o modelo não possui legendas impedindo sua correta interpretação. O texto é contraditório, citando uma taxa de desconto de 3,5% e no trecho intitulado “modelos de parâmetros base de casos” a taxa de desconto é colocada no modelo e na tabela como 5%.

Tabela 3 -Características da avaliação econômica adotada

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Cadeia de Markov	Importado sem adequação dos parâmetros.
Tecnologia/intervenção	Intrabeam	
Comparador	RT-3D	
População-alvo	Conforme a descrita no estudo TARGIT-A.	Não apresenta lista de referências (existem 8 publicações contendo TARGIT-A no título com vários períodos de acompanhamento).
Desfecho	QALY	Dados importados sem ajuste tornando-se inadequados.
Horizonte temporal adequado	10 anos	Adequado
Duração de cada ciclo	ANUAIS	Adequado



Taxa de desconto	5%	Adequada
Perspectiva	Questionável uma vez que os dados de custo são da CBHPM	Inadequado
Tipos de custos	diretos	Adequado
Busca por evidência	Não foi descrita	Inadequado
Origem dos dados econômicos	Importados de um modelo externo com algumas modificações nos custos	Inadequado
Origem dos dados de efetividade	Estudo Targit-A	Mais adequado se obtido de uma revisão sistemática.
Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 11.077 por QALY	Subestimada
Análise de sensibilidade	probabilística	Adequada

O modelo de Markov foi refeito, a partir do arquivo em TreeAge enviado pela empresa. Destaca-se que o cálculo ainda está subestimado, uma vez que foi utilizado como comparador a radioterapia conformada tridimensional (RT-3D), cujo planejamento é compatível no SUS apenas para casos de tumores do SNC e de adenocarcinoma de próstata. Foram modificados os seguintes parâmetros:

- Custo da RT 3D = R\$ 1.481,45
- RR morte por câncer 1,2.
- RR morte não câncer 0,76.
- RR recorrência a distancia 0,95.
- RR recorrência local 2,83.
- Utilidade livre de doença 0,812.
- Utilidade de recorrência a distancia 0,685.
- Utilidade de recorrência local 0,779.



O novo ICER estimado por este relatório foi de R\$100.528,10/QALY.

O procedimento poderia passar a ser custo-efetivo para o limiar de 1 PIB *per capita* (R\$28.876,00) em 2015, se custasse aproximadamente R\$ 3.030,00.

Foi realizado um novo estudo de impacto orçamentário conforme descrito na Tabela 4. Estimou-se um **impacto orçamentário mínimo no primeiro ano de R\$ 26.660.242,00.**

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Não foram localizados textos discutindo aspectos éticos da RIO. Em relação aos estudos de preferências, foram localizados dois estudos: Alvarado (28) entrevistou 81 pacientes, dos quais 52 aceitaram um risco adicional de 2,3%, em média. Corica (29) obteve informação de 172 profissionais da saúde envolvidos no cuidado de pacientes com câncer de mama, coletando dados por questionários autopreenchidos para avaliar o risco aceito para recorrência de câncer de mama para a RIO. O valor obtido foi variável, sendo que 18% consideraram a RIO aceitável apenas se oferecer um risco equivalente, 56% consideraram a RIO aceitável com um aumento máximo do risco de 1% a 3% e 19% concordaram com um aumento máximo aceitável de risco de 4% a 5%.

7. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Foram localizados quatro relatórios de ATS: Austrália, Canadá, Escócia e Inglaterra. Todos levantam dúvidas quanto à qualidade metodológica do estudo TARGIT e quanto às margens de não inferioridade.

A Inglaterra destaca a necessidade de grande investimento em equipamentos e treinamento da equipe, a perda de QALY, o maior tempo na sala cirúrgica e as incertezas do modelo econômico.

O Canadá, apesar da incorporação em um protocolo restrito, destaca os dados do acompanhamento em 5 anos do estudo TARGIT com aumento na taxa de recorrência estimada em 2% (IC 95% 0,21-3,8%), excedendo o limite de não inferioridade.



Tabela 4. Dados da análise de impacto orçamentário estimado pelo demandante e pelo NATS-INC

ITEM	VALOR (estimado pelo demandante)	VALOR (estimado pelo parecerista)
Custo Mínimo Comparador Radioterapia 3D	R\$ 5.138,00	R\$ 1.481,45*
Custo Máximo Comparador Radioterapia 3D		R\$ 4.200,00**
Planejamento Tridimensional (3D)	480,00	R\$ 480,00
Custo Total Comparador Mínimo		R\$ 1.961 a
Custo Total Comparador Máximo		R\$ 4.680,00
Procedimentos em 2016**	7.212	8.389***
Custo RIO	6.867,00	R\$ 7.858,00
Impacto incremental mínimo/caso em 1 ano	R\$ 1.729,00	R\$ 3.178,00 a
Impacto incremental máximo/caso em 1 ano	-	R\$ 5.897,00
Impacto incremental 1º ano mínimo	9.638.930,00	26.660.242,00
Impacto incremental 1º ano máximo		49.469.933,00
Impacto incremental total mínimo em 5 anos (5% aumento ao ano)		R\$ 147.314.666,33
Impacto incremental total máximo em 5 anos (5% aumento ao ano)		R\$ 273.352.607,72

*Valor médio das APAC dos CID C50, código 03.04.01.029-4 e 03.04.01.028.6; finalidade adjuvante estadiamento 0 e I.

**120 campos por tratamento* código 03.04.01.029-4 e 03.04.01.028.6; R\$35,00/campo Conforme Portaria Nº 346/SAS/MS, de 23 de junho de 2008.

*** consulta a base completa da APAC (ref) para os CID 0.50 e procedimento 03.04.01.029-4 , finalidade 2 (adjuvante), estádios 0 e I.

**** Acrescentar por procedimento (250/ano)= hastes 161,00+ manutenção 735,00+protetores 95,00



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme se pode ver nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde (4), “As cirurgias parciais recebem nomes variáveis, dependendo do volume mamário retirado: quadrantectomia, segmentectomia, centralectomia, tumorectomia (lumpectomia), excisão ampla e adenomastectomia, entre outros, e são associadas ou não a esvaziamentos axilares de primeiro nível (amostragem, ou linfonodo sentinela - LS) até radicais, incluindo os três níveis. Para a decisão sobre cirurgia conservadora de mama, esta é indicada para tumores invasivos com perspectiva de atingir margens negativas e se houver uma proporção favorável entre de tamanho do tumor e volume da mama. A cirurgia conservadora não deve ser considerada em caso de microcalcificação extensa, multicentricidade, multifocalidade, carcinoma inflamatório, probabilidade de um resultado cosmético insatisfatório, contraindicação à radioterapia após a cirurgia conservadora ou discordância da paciente.

Pelas regras que regulamentam a assistência oncológica no SUS, não há motivos que impeçam o uso da RIO mamária como de qualquer outra técnica pelos hospitais habilitados em oncologia com radioterapia. Por outro lado, a incorporação de qualquer técnica e sua inclusão como procedimento específico na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS teria de vir junto com um processo de atualização no modelo de precificação e ressarcimento dos procedimentos da radioterapia. O Ministério da Saúde, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT) vem de tempo discutindo um modelo de ressarcimento por tipo e localização primária tumorais, à semelhança dos procedimentos de quimioterapia do câncer, podendo, como já pode hoje, o executor da radioterapia optar pela técnica que julgue mais adequada ao caso. Por exemplo, no caso da radioterapia de mama, o valor do tratamento pode ser pré-definido, independentemente de qual técnica seja adotada, podendo, como já pode hoje, significar isto que alguns pacientes migrem da fila de atendimento do acelerador para tratamentos com radioterapia intraoperatória, sem gastos adicionais para o SUS.

9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O plenário, em reunião da CONITEC realizada nos dias 28 e 29 de junho de 2016, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar



não favorável à incorporação, tendo em vista que as evidências científicas demonstram um aumento absoluto na recorrência local do tumor em cerca de 2% com a utilização da radioterapia intraoperatória. Ademais, ao refazer o modelo econômico apresentado pelo demandante, o procedimento proposto não seria custo-efetivo para o contexto do SUS, e o impacto orçamentário seria elevado e representaria impactos significativos para o Sistema.

10. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas três contribuições referentes ao tema a partir da Consulta Pública, concordando com as conclusões e acrescentando algumas sugestões resumidas abaixo.

- Foi sugerida a modificação em alguns pontos do texto do Relatório disponibilizado em Consulta Pública, entre eles: modificações de títulos de gráficos, quadros e em específico e sugestão de alteração de partes do texto. A sugestão foi acatada e as modificações realizadas.
- Outra contribuição sugere que os hospitais universitários e as instituições filantrópicas aceitariam a incorporação da tecnologia, pois teriam como financiar a aquisição do equipamento e arcar com os custos de manutenção, por meio de recursos próprios, utilizando o mesmo valor previsto para a radioterapia atual. Como a sugestão trouxe dúvidas em relação ao ressarcimento dos procedimentos radioterápicos na APAC, a equipe da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde atualizará o Manual de Bases Técnicas da Oncologia.

Não foram apresentados novos estudos científicos.



11. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 48ª reunião, realizada no dia 01 de setembro de 2016, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da radioterapia intraoperatória como procedimento específico para o tratamento do câncer de mama em estádios iniciais sem acometimento linfático axilar (0, I ou II com N0), em dose única, adjuvante à mastectomia parcial. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 204/2016. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

No entanto, conforme incluído na 23ª edição do Manual de Bases Técnicas – Oncologia, do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), o uso de técnica de radioterapia intraoperatória (em dose única e antes do fechamento da ferida operatória), na sala cirúrgica e imediatamente adjuvante à exérese do tumor por mastectomia conservadora, pode ser autorizada, registrada e faturada conforme explicitado a seguir:

a) No uso de radioterapia parcial da mama à base de elétrons, a autorização, o registro e o faturamento desse tipo de radioterapia, considerando-se a inexistência de procedimento correspondente com o equipamento de radioterapia intraoperatória à base de elétrons, podem-se fazer, *até que os procedimentos radioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais sejam alterados*, com o procedimento principal 03.04.01.029-4-RADIOTERAPIA COM ACELERADOR LINEAR DE FÓTONS E ELÉTRONS, guardando-se o máximo de 120 campos para a radioterapia externa do câncer de mama (Anexo II da Portaria SAS/MS 346, de 23/06/2008, e Anexo III do Manual) e os procedimentos secundários compatíveis necessários, com a utilização de uma só competência de uma única APAC, registrando-se as outras duas competências zeradas.

b) Na segunda possibilidade técnica, considerando-se a inexistência de procedimento correspondente com o equipamento de radioterapia intraoperatória à base de fótons, a deliberação da CONITEC de não se incorporar a técnica de *Intrabeam* como procedimento específico na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS e *até que os procedimentos radioterápicos desta Tabela sejam alterados*, pode-se autorizar, registrar e faturar da radioterapia parcial da mama à base de fótons da mesma forma descrita acima para aquela à base de elétrons.



12. DECISÃO

PORTARIA Nº 32, DE 20 DE SETEMBRO DE 2016

Torna pública a decisão de não incorporar a radioterapia intraoperatória como procedimento específico para o tratamento do câncer de mama em estádios iniciais sem acometimento linfático axilar (0, I ou II com N0), em dose única, adjuvante à mastectomia parcial, no âmbito do 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 não incorporada a radioterapia intraoperatória como procedimento específico para o tratamento do câncer de mama em estádios iniciais sem acometimento linfático axilar (0, I ou II com N0), em dose única, adjuvante à mastectomia parcial, no âmbito do 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://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



13. REFERÊNCIAS

1. INCA Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. O Cancer de Mama. Disponível em http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama acessada em 18 de julho de 2016.
2. Peshkin BNI, B.N. BRCA1 and BRCA2 associated hereditary breast and ovarian cancer 2016. Available from: www.uptodate.com
3. Esserman LJB, N.J. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer 2016. Available from: www.uptodate.com.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria Nº 1.008, de 30 de setembro de 2015. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CaMama_2015.pdf.
5. INCA Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Condutas do INCA/MS / INCA/MS . [disponível em : www.inca.gov.br.] acessada em 18 de julho de 2016.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Informativo Detecção Precoce. Boletim ano 6, nº 3, setembro/dezembro 2015. Disponível em http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo_numero3_2015.versao_2016.pdf. Acessado em 18 de julho de 2016.
7. Jódar-Sánchez F, López Guerra JL, Parra C, Leal S, dos Santos MA, Fernández MdC, et al. Costes de los servicios sanitarios asociados al tratamiento del cáncer de mama precoz con radioterapia adyuvante. Revista de Senología y Patología Mamaria. 2014;27(02):68-73.
8. Morrow M, Burnstein HJ. Harris JR Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg AS. Cancer - Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015 pp: 1107-1156.
9. Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, Smith JT, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(2):501-7.
10. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson C, Dorling L, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. J Clin Oncol. 2013;31(36):4488-95.
14. Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Ciocca M, Galimberti V, et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. Breast Cancer Res Treat. 2005;93(1):55-9.
15. Gray R, Clarke M, Collins R, Peto R. The EBCTCG overview of adjuvant therapy of breast cancer. What are the implications for future studies? Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Annals of the New York Academy of Sciences. 1993;698:339-48.



16. Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). *Am J Surg.* 2007;194(4):507-10.
14. Picot J, Copley V, Colquitt JL, Kalita N, Hartwell D, Bryant J. The INTRABEAM(R) Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015;19(69):1-190.
15. Zhang L, Zhou Z, Mei X, Yang Z, Ma J, Chen X, et al. Intraoperative Radiotherapy Versus Whole-Breast External Beam Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(27):e11143.
16. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology.* 2007;7:10.
17. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-13.
18. Bartelink H, Bourgier C, Elkhuisen P. Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic? *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2012;104(2):139-42.
19. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1--ELIOT. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3787-92.
20. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2--TARGIT. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3793-9.
21. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9735):91-102.
22. Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Brade J, Hermann B, Siebenlist K, Wasser KS, et al. Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1140-5.
23. Sauer R, Sautter-Bihl ML, Budach W, Feyer P, Harms W, Souchan R, et al. Accelerated partial breast irradiation: consensus statement of 3 German Oncology societies. *Cancer.* 2007;110(6):1187-94.
24. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1269-77.
25. Mansel R, Locker G, Fallowfield L, Benedict A, Jones D. Cost-effectiveness analysis of anastrozole vs tamoxifen in adjuvant therapy for early stage breast cancer in the United Kingdom: the 5-year completed treatment analysis of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen alone or in combination) trial. *British journal of cancer.* 2007;97(2):152-61.



26. Welzel G, Boch A, Sperk E, Hofmann F, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol.* 2013;8:9.
27. Welzel G, Hofmann F, Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Hermann B, Sutterlin M, et al. Health-related quality of life after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy for breast cancer using low-kilovoltage X-rays. *Ann Surg Oncol.* 2010;17 Suppl 3:359-67.
28. Hayman JA, Hillner BE, Harris JR, Weeks JC. Cost-effectiveness of routine radiation therapy following conservative surgery for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 1998;16(3):1022-9.
29. Alvarado MD, Conolly J, Park C, Sakata T, Mohan AJ, Harrison BL, et al. Patient preferences regarding intraoperative versus external beam radiotherapy following breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(1):135-40.
30. Corica T, Joseph D, Saunders C, Bulsara M, Nowak AK. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk? *Radiat Oncol.* 2014;9:33.