



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 706

PET-TC versus estudios por imágenes convencionales para diagnóstico, estadificación y seguimiento en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

PET-TC versus estudios por imágenes convencionales para localización de tumor primario de origen desconocido

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

PET-TC versus estudios por imágenes convencionales en la evaluación de respuesta al tratamiento con quimio-radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad muestra que la utilización de PET-TC para el diagnóstico y estadificación de cáncer de cabeza y cuello presenta una adecuada sensibilidad y especificidad con valores similares a los estudios por imágenes convencionales, como la tomografía o resonancia nuclear magnética.

Evidencia de moderada calidad muestra que su utilización para la localización del tumor primario en aquellos casos donde el origen sea desconocido, luego de la realización de estudios por imágenes convencionales, presenta una adecuada sensibilidad y especificidad, lo que permite una mayor tasa de detección.

En pacientes con ganglios cervicales metastásicos que finalizaron el tratamiento con quimio-radioterapia evidencia de alta calidad muestra que su utilización presenta una adecuada correlación con la ausencia de enfermedad, lo que permitiría una reducción en la tasa de vaciamiento ganglionar cervical.

Por último, cuando se utiliza como único método de imágenes para el seguimiento, evidencia de moderada calidad muestra una adecuada sensibilidad y especificidad, observándose una mayor especificidad cuando se realiza luego de los doce meses de finalizado el tratamiento con quimio-radioterapia.

Las guías de práctica clínica que han sido relevadas recomiendan su uso en la estadificación de metástasis en ganglios cervicales y a distancia de aquellos pacientes con estadio III-IV donde la imagen convencional es equívoca o donde el tratamiento puede ser significativamente modificado. Además, se recomienda cuando se desconoce el sitio primario del tumor luego de haber realizado estudios de imágenes convencionales y la nasofibrolaringoscopia. Se recomienda para la estadificación y evaluación de recurrencia en pacientes con carcinoma nasofaríngeo si las imágenes convencionales son equívocas. Estas recomendaciones se encuentran cubiertas por los financiadores de salud de países de altos ingresos que han sido relevados.

No se encontraron evaluaciones económicas realizadas en Argentina.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Salvi R, González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **PET-TC en pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 706, Buenos Aires, Argentina. Enero 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

PET-CT IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER DIAGNOSIS**CONCLUSIONS**

Moderate-quality evidence shows that the use of PET-CT for head and neck cancer diagnosis and staging presents adequate sensitivity and specificity with similar values to those of conventional imaging, such as CT scan or magnetic resonance imaging.

Moderate-quality evidence shows that its use for primary tumor location in those cases where its origin is unknown, after performing conventional studies, presents adequate sensitivity and specificity, allowing a higher detection rate.

In patients with metastatic cervical lymph nodes, who completed chemotherapy and radiotherapy, high-quality evidence shows that its use presents an adequate correlation with absence of disease, which would allow reducing the rate of cervical lymph node dissection.

Finally, when it is used as the only follow-up imaging method, moderate-quality evidence shows an adequate sensitivity and specificity, showing higher specificity when it is performed twelve months after the end of treatment with chemo- radiotherapy.

The clinical practice guidelines surveyed recommend its use for the staging of cervical lymph nodes and distant metastasis in those patients with stage III-IV where conventional images are equivocal or where treatment may be significantly modified. It is also recommended when the primary tumor site is unknown after performing conventional studies and rhinolaryngoscopy. It is recommended for staging and assessment of recurrence in patients with nasopharyngeal cancer if the conventional images are equivocal. These recommendations are covered by the health sponsors of the high-income countries surveyed.

No economic assessments have been found in Argentina.

To cite this document in English: Salvi R, González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Pet-ct in patients with head and neck cancer diagnosis*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 706, Buenos Aires, Argentina. January 2019. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

Se denomina cáncer de cabeza y cuello (CCyC) a un grupo de neoplasias que se desarrollan en el tracto aereodigestivo superior (cavidad oral, nasofaringe, faringe, hipofaringe, laringe y glándulas salivales), y en el 90% de los casos corresponden a una histología escamosa. En Argentina cada año se diagnostican más de 3.200 casos y mueren 1.900 personas. Los factores de riesgo identificados son el consumo de alcohol, alcoholismo, infección por el virus papiloma humano (VPH, cáncer de cavidad oral y orofaringe) y la infección por virus Epstein Barr (VEB, cáncer de nasofaringe).^{1,2}

La evaluación inicial del tumor primario incluye una combinación de inspección, palpación, evaluación por un otorrinolaringólogo con nasofibrolaringoscopia directa para toma de biopsia. Los estudios de imagen (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM]) son importantes para evaluar el grado de infiltración local, la participación de los ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia o coexistencia de segundos tumores.^{1,3}

Debido a que el tratamiento del CCyC depende de la localización del tumor primario y del estadio, una correcta estadificación es de fundamental importancia para el desarrollo de un plan terapéutico óptimo. El 30-40% de los pacientes se presenta con enfermedad localizada (estadio I-II), y el tratamiento se basa en la cirugía o radioterapia definitiva. El 60-70% de los pacientes se presenta con enfermedad avanzada con compromiso de ganglios cervicales y/o presencia de metástasis a distancia (estadio III-IV), el tratamiento en estos casos es multimodal, es decir, una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia.³

Se postula que la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET) o PET-TC integrados podría aumentar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico, estadificación y seguimiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

2. Tecnología

La tomografía por emisión de positrones (PET, su sigla del inglés *Positron Emission Tomography*) es un método no invasivo de diagnóstico por imágenes que permite obtener información acerca de la funcionalidad de los tejidos en forma tridimensional. Para ello, se administra una molécula marcada con un radioisótopo y se obtienen imágenes de su distribución espacial en el organismo. La 2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG) es el radiotrazador más utilizado en las aplicaciones oncológicas. La detección tumoral se basa en el hipermetabolismo de las células que componen el tumor. Las lesiones malignas tienen un incremento en la actividad metabólica al compararlas con tejidos normales, presentando mayor captación de 18F-FDG. Este trazador es captado y luego fosforilado, pero a diferencia de la glucosa no es metabolizada por la vía glucolítica quedando atrapado en la célula. La capacidad de la PET para caracterizar un tumor como maligno depende del grado de captación del radiotrazador, el cual se puede cuantificar a través del índice de captación estandarizado promedio de glucosa (SUV, su sigla del inglés *Standardized Uptake Values*) permitiendo una evaluación objetiva de la intensidad de la captación. La sensibilidad para la detección de la radiación emitida depende del tamaño del nódulo y de su avidéz por la 18F-FDG, estando limitada en aquellas lesiones menores a 8-10 mm y en tumores que sean histológicamente bien diferenciados, hipocelulares o con escasa actividad mitótica. Pueden encontrarse resultados falsos positivos en aquellas patologías causadas por procesos de etiología inflamatoria o infecciosa debido a que los leucocitos y macrófagos activados metabolizan glucosa. En general, se considera un umbral de SUV mayor a 2,5 para indicar malignidad, ya que este valor optimiza la sensibilidad y especificidad (85% y 88%, respectivamente).⁴

La escasa información anatómica de la PET limita la localización precisa de los focos de captación por lo cual las imágenes se fusionan con TC (PET-TC), obteniendo así imágenes con información anatómica y funcional.⁴

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, cambio de conducta terapéutica, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la tomografía por emisión de positrones en pacientes con tumores de cabeza y cuello.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con tumores de cabeza y cuello.
Intervención	PET y PET-TC.
Comparador	Tomografía computada. Resonancia nuclear magnética. Centellograma óseo corporal total.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), área bajo la curva (ABC), sobrevida global, sobrevida libre de progresión, modificación del tratamiento.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron un ECAs, cuatro RS, dos meta-análisis (MA), cuatro GPC, dos evaluaciones económicas, y 14 informes de políticas de cobertura sobre la utilización de la PET y PET-TC en pacientes con diagnóstico de carcinoma de cabeza y cuello.

5.1 Eficacia y seguridad

5.1.1 Estadificación inicial

Rohde y cols. publicaron en 2015 una RS con MA para evaluar la precisión diagnóstica del PET-TC y compararlo con estudios de imágenes convencionales (EIC: TC y RM) en la estadificación de pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello escamoso.⁵ Se incluyeron nueve estudios (N=987) prospectivos, con moderada heterogeneidad, en los cuales se comparaba la PET-TC y EIC con la biopsia. La PET-TC presentó una sensibilidad del 89,3% (IC 95%: 83,4 – 93,2%) y una especificidad del 89,5% (IC 95%: 82,9 – 93,7%) en comparación a la biopsia. Respecto a los EIC, éstos presentaron una sensibilidad del 71,6% (IC 95%: 44,3 – 88,9%) y una especificidad del 78% (IC 95%: 30,2 – 96,7%) en comparación a la biopsia.

Liao y cols. publicaron en el año 2012 una RS con MA con el objetivo de comparar la precisión diagnóstica de diferentes modalidades de imagen, incluidas la TC, la RM, la PET-TC y la ecografía en pacientes con CCyC histología escamosa sin ganglios palpables clínicamente (cN0).⁶ Se incluyeron 32 estudios: siete para TC, seis para RMN, once para PET-TC y ocho para ecografía. No hubo diferencia en la sensibilidad y especificidad entre estas modalidades de imágenes, excepto la TC que fue superior a la ecografía en especificidad. Se adjuntan los resultados de sensibilidad, especificidad, likelihood ratio positivo y negativo (LRP y LRN) (tabla 2).

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Modalidad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Likelihood ratio positivo (IC 95%)	Likelihood ratio negativo (IC 95%)
TC	52% (39-65)	93% (87-97)	7,9 (3,6-17,4)	0,51 (0,38-0,68)
RM	65% (34-87)	81% (64-91)	3,4 (1,8-6,2)	0,44 (0,21-0,93)
PET-TC	66% (47-80)	87% (77-93)	5,2 (2,6-10,4)	0,39 (6,9-13,1)
Ecografía	66% (54-77)	78% (71-83)	3,0 (2,1-4,2)	0,44 (0,3-0,64)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

Yongkui y cols. publicaron en el año 2013 un MA para evaluar el papel del PET-TC en la detección de metástasis ganglionares regionales en pacientes con cáncer primario de cabeza y cuello antes del tratamiento (nasofaringe y no-nasofaringe). Se incluyeron 14 estudios (742 pacientes), diez estudios retrospectivos y cuatro prospectivos, de moderada calidad metodológica. Cinco estudios evaluaron la lateralidad de ganglios cervicales, y 12 estudios el nivel ganglionar afectado. Los autores consideran un odds ratio diagnóstico (ORD) > 100, un LRP < 10 y un LRN < 0,1 valores límite para indicar una alta precisión diagnóstica. La sensibilidad, especificidad, ORD, LRP, LRN y ABC para la PET-TC en un análisis de afectación cervical por lado fue de 84% (IC 95%: 77 - 89%), 84% (IC 95%: 78 - 89%), 27,4 (IC 95%: 15,5 - 18,9), 5,3 (IC 95%: 3,7 - 7,6), 0,19 (IC 95%: 0,14 - 0,27), y 0,89 (IC 95%: 0,86 - 0,91), respectivamente. La sensibilidad, especificidad, ORD, LRP, LRN y ABC para la PET-TC en un análisis de cuello por nivel ganglionar fue de 84% (IC 95%: 78 - 88), 96% (IC 95%: 94 - 98), 134,7 (IC 95%: 65,8 - 276,1), 22,8 (IC 95%: 14,1 - 36,7), 0,17 (IC 95%: 0,12 - 0,24), y 0,97 (IC 95%: 0,95 - 0,98) respectivamente.

Xu y cols. publicaron en 2012 un MA con el objetivo de comparar la precisión diagnóstica del PET-TC con los EIC para detectar metástasis a distancia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello nasofaríngeo y no nasofaríngeo (cáncer de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe).⁷ Se consideraron EIC para tumores de cabeza y cuello no nasofaríngeos la TC, mientras que para nasofaringe una radiografía de tórax, ecografía abdominal y centellograma óseo corporal total con gamma cámara (COCT). Se incluyeron ocho estudios, con un total de 1,147 pacientes con diagnóstico de tumores de cabeza y cuello, seis de los cuales eran prospectivos y dos retrospectivos, de moderada calidad metodológica. La referencia estándar de comparación fueron el estudio anatomopatológico y/o el seguimiento con imágenes. Para cáncer de nasofaringe (cuatro estudios, N=770) la sensibilidad, la especificidad, el LRP y LRN para PET/PET-TC fue de 82% (IC 95%: 72 - 89%), 97% (IC 95%: 95 - 98%), 24,1 (IC 95%: 15,2 - 38,4) y 0,19 (IC 95%: 0,12 - 0,29), respectivamente, y para los EIC fue de 30% (IC 95%: 19 - 44%), 97% (IC 95%: 91 - 99%), 10,2 (IC 95%: 3,2 - 32,6) y 0,72 (IC 95%: 0,60 - 0,86), respectivamente. Para el grupo de cáncer de cabeza y cuello no-nasofaríngeo (cuatro estudios, N=377) la sensibilidad, especificidad, LRP y LRN de PET/PET-TC fue de 85% (IC 95%: 73 - 93%), 95% (IC 95%: 91 - 97%), 16 (IC 95%: 9,8 - 26,1) y 0,15 (IC 95%: 0,08 - 0,30), y para los EIC fue de 62% (IC 95%: 43 - 78%), 93% (IC 95%: 69 - 99%), 8,8 (IC 95%: 2,0 - 40,1), y 0,41 (IC 95%: 0,27 - 0,62), respectivamente.

Por lo tanto, se observa que PET/PET-TC tiene una sensibilidad más alta (82 vs. 30%) y similar especificidad en comparación con los EIC tanto en pacientes con cáncer de nasofaringe (sensibilidad 82 vs. 30%; y especificidad 97 vs. 97%) como no nasofaringe (sensibilidad 85 vs. 62%; especificidad 95 vs. 93%).

5.1.2 Localización de un tumor primario desconocido

Rusthoven y cols. publicaron en 2004 una RS acerca de la eficacia de la PET en la detección de tumores primarios en pacientes con metástasis en ganglios cervicales de tumores primarios desconocidos.⁸ Se incluyeron 16 estudios, con un total de 302 pacientes, de moderada calidad metodológica. La sensibilidad, especificidad y tasas de precisión de PET en la detección de tumores primarios desconocidos fue de 88,3%, 74,9% y 78,8%, respectivamente. Además, la PET detectó 24,5% de los tumores que no se detectaron con estudios convencionales. Las imágenes PET también llevaron a la detección de metástasis no reconocidas en el 27,1% de los pacientes (regional 15,9%; distancia 11,2%). La PET tuvo una especificidad notablemente baja y una alta tasa de falsos positivos (39,3%) en las amígdalas. En contraste, las tasas de falsos positivos para PET en base de lengua y la hipofaringe fue solo del 21,4% y del 8,3%, respectivamente. La PET mostró una sensibilidad reducida a los tumores en la base de la lengua (81,5%). La sensibilidad de esta técnica en otros sitios fue del 90,5%. La PET detectó tumores primarios que no fueron diagnosticados por otras modalidades en aproximadamente el 25% de los casos y fue sensible en la detección de metástasis regionales o a distancia no reconocidas previamente en el 27% de los casos.

5.1.3 Evaluación de respuesta al tratamiento

Mehanna y cols. publicaron en el año 2016 un ECA de no inferioridad evaluando la eficacia de la vigilancia por PET-TC, en comparación con la disección ganglionar cervical (DGC) planificada en pacientes con CCyC (orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad oral o primario desconocido) localmente avanzado, que habían sido tratados con quimiorradioterapia (estudio denominado PET-NECK).⁹ Los pacientes del brazo del PET-TC con respuesta parcial se les realizaba un vaciamiento ganglionar cervical. El seguimiento se realizó con EIC (TC y RM) en el grupo de cirugía planificada y con PET-TC en el grupo de vigilancia. El objetivo primario era sobrevida global (SG). Se reclutaron 564 pacientes, con una mediana de tiempo de seguimiento de 36 meses. La vigilancia guiada por PET-TC produjo menos vaciamientos ganglionares cervicales que la cirugía de disección planificada (54 vs. 221); con tasas de complicaciones quirúrgicas similares en los dos grupos (42% y 38%, respectivamente). La tasa de SG a dos años fue del 84,9% (IC 95%: 80,7 - 89,1) en el grupo de vigilancia y del 81,5% (IC 95%: 76,9 - 86,3) en el grupo de cirugía planificada (HR 0,92; IC 95%: 0,65 - 1,32). Este resultado se encuentra dentro del límite preespecificado de no-inferioridad (límite superior del IC 95% para el HR <1,50; P = 0,004). La calidad de vida fue similar entre los dos grupos. Durante el período de seguimiento de dos años, la vigilancia guiada por PET-TC fue menos costosa que el vaciamiento ganglionar cervical planificado.

5.1.4 Seguimiento

Sheikhbahaei y cols. publicaron en 2015 una RS para evaluar el rendimiento diagnóstico de PET o PET-TC en la detección de recidivas locales, regionales y a distancia en el seguimiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello que se sometieron a un tratamiento definitivo con quimiorradioterapia.¹⁰ Se incluyeron veintitrés estudios, de los cuales seis fueron prospectivos, que constituyeron un total de 2247 exámenes PET-TC. Los estudios incluidos fueron heterogéneos al incluir pacientes con diagnóstico histológico epidermoide y nasofaríngeo; se incluyeron pacientes que podían estar asintomáticos (sin sospecha clínica de recurrencia) o con sospecha de recurrencia (clínica o hallazgos equívocos o indeterminados por EIC) antes de que se realizara el estudio PET-TC. La sensibilidad y especificidad de la PET-TC de seguimiento para la detección de recurrencia fueron 92% (IC 95%: 90 -

94) y 87% (IC 95%: 82 - 91), respectivamente. La PET-TC realizada entre los 4 a 12 meses de la QRT presentó una sensibilidad del 95% (IC 95%: 91 - 97) y una especificidad del 78% (IC 95%: 70 - 84); y la PET-TC realizada más allá de los 12 meses del tratamiento presentó una sensibilidad del 92% (IC 95%: 85 - 96) y una especificidad del 91% (IC 95%: 78 - 96). La sensibilidad de PET-TC para la detección de recurrencia local, regional y a distancia fue de 91% (IC 95%: 86 - 95), 88% (IC 95%: 80 - 93) y 93% (IC 95%: 86 - 96), respectivamente. La especificidad combinada de PET-TC para la detección de recidiva local, regional y a distancia fue de 89% (IC 95%: 83 - 94), 95% (IC 95%: 92 - 97), y 97% (IC 95%: 95 - 98), respectivamente. Es decir, se observa una mayor especificidad para la realización de la PET-TC más allá de los 12 meses de tratamiento (91% versus 78%) y es una herramienta útil en la detección de recidivas, principalmente a distancia.

Gao y cols. publicaron en el año 2014 una RS con el objetivo de evaluar el rol de la PET-TC en la detección de metástasis a distancia luego del tratamiento definitivo con QRT en pacientes con sospecha de cáncer recurrente de cabeza y cuello.¹¹ Se incluyeron diez estudios, tres de los cuales eran prospectivos y siete retrospectivos (756 pacientes), de moderada calidad metodológica. Un valor LRP > 10, LRN <0,1 y un ORD >100 fueron definidos como umbrales para señalar un alto nivel de exactitud para diagnosticar o descartar metástasis a distancia con la PET-TC antes de realizar un tratamiento de rescate en pacientes con CCyC. Los comparadores utilizados fueron la biopsia o TC/RM. La sensibilidad, especificidad, y el LRP y LRN para PET-TC diagnosticar metástasis a distancia fue de 92% (IC 95%: 83 - 96), 95% (IC 95%: 91 - 97), 16,7 (IC 95%: 9,9 - 28,4) y 0,09 (IC 95%: 0,04 - 0,18), respectivamente. El ORD para PT-TC fue de 195 y el ABC fue 0,97 (IC 95%: 0,96 - 0,98).

5.2 Evaluaciones económicas

Smith y cols. publicaron en el año 2017 en análisis de costo-efectividad del estudio PET-NECK que evaluaba la eficacia de la vigilancia guiada por PET-TC, en comparación con el vaciamiento ganglionar cervical planificado en pacientes con CCyC localmente avanzado que habían recibido quimio-radioterapia y presentaban una respuesta parcial.¹² Fue realizado bajo la perspectiva del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. El beneficio para la salud del paciente se midió en año de vida ajustado por calidad (AVAC). Los costos se informaron en libras esterlinas (£) al año 2015, utilizándose una tasa de descuento del 3,5%. El horizonte de tiempo fue toda la vida y el umbral de costo-efectividad especificado fue de £20.000 por AVAC. El uso de la PET-TC se asoció con un ahorro de costos de atención por paciente ambulatorio £1485 (equivalentes a USD2133) (IC 95%: 2815 - 159) y una ganancia de salud de 0,13 (IC 95%: 0,49 a 0,79) AVAC en comparación con la realización del vaciamiento ganglionar cervical planificado. La PET-TC presentó un 81% de probabilidad de que sea costo-efectiva a un umbral de £20.000 por AVAC.

Smith y cols. publicaron en el año 2014 una evaluación económica para evaluar la utilidad del PET-TC en el cáncer de origen primario desconocido primario de cabeza y cuello en Canadá.¹³ Fue realizada desde la perspectiva de un seguro de salud. Los costos se expresaron en dólares estadounidenses (USD) a marzo 2014. El objetivo primario fue el costo por año de vida ganado (\$/AVG) con un horizonte de tiempo de un año. El umbral de costos considerado fue de USD50.000. Se definió como cáncer de origen primario desconocido la incapacidad de identificar el sitio primario del cáncer después de un examen físico completo de cabeza y cuello realizado por un otorrinolaringólogo o cirujano de cabeza y cuello, e incluye una nasofaringoscopia flexible y una TC o RM negativa de cabeza y el cuello. Las razones de costo-efectividad incrementales (ICER, su sigla del inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) para pacientes con cáncer de origen primario desconocido y ganglios estadificados como N1, N2 y N3 fueron USD\$369,83, USD\$329,43 y USD\$4900,28 por AVG, respectivamente. El análisis de sensibilidad demostró que hay más del 95% de certeza de que la PET-TC es costo-efectiva para pacientes con cáncer de origen primario desconocido que presentan N1 (96,8%) o N2 (97,1%);

mientras que en pacientes con cáncer de origen primario desconocido N3 sólo demostró una certeza del 60% de que PET-TC es costo-efectiva.

5.3 Costos de la tecnología

No se encontraron estudios que hayan evaluado la costo-efectividad del PET-TC en pacientes con CCyC en Argentina.

En Argentina, el costo de PET-TC es de aproximadamente ARS\$11.907 (pesos argentinos, octubre 2018), equivalentes aproximadamente a USD\$319 (dólares estadounidenses, octubre 2018). Este valor incluye elementos descartables y material de contraste (iónico o no iónico). El costo final reportado puede variar como resultado de acuerdos de comercialización y negociaciones entre los financiadores y la empresa.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Los financiadores de salud de los Estados Unidos que han sido relevados autorizan el uso de PET-TC en pacientes con diagnóstico de CCyC estadio III o IV; tumores nasofaríngeos; resultados dudosos de la extensión local o a distancia luego de haber realizado EIC; antes del inicio del tratamiento con quimiorradioterapia definitiva; identificación del sitio de origen primario ante la presencia de metástasis luego de que los EIC sean normales. La aseguradora Cigna lo autoriza como una opción a los EIC durante la estadificación inicial en cualquier estadio de la enfermedad.¹⁴⁻¹⁷

La guía de práctica clínica elaborada por la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer de Estados Unidos (NCCN, sus siglas del inglés *National Comprehensive Cancer Network*), la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*), el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*), el Colegio Real de Radiólogos del Reino Unido (RCR, su sigla del inglés *Royal College of Radiologist*); el Consejo de Oncología Clínica de Ontario recomiendan el uso de PET-TC para la estadificación de metástasis a distancia y ganglios bilaterales de todos los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (estadio III-IV), donde la imagen convencional es equívoca o donde el tratamiento puede ser significativamente modificado. Además, se recomienda para reestadificar a los pacientes que están siendo considerados para un tratamiento de rescate, incluido el vaciamiento ganglionar cervical. También se menciona su utilización en todos los pacientes donde se desconoce el sitio primario del tumor luego de haber realizado las imágenes convencionales y la nasofibrolaringoscopia con resultados negativos, y antes de la panendoscopia (tracto aéreo-digestivo superior) de diagnóstico. En pacientes con carcinoma nasofaríngeo se recomienda para la estadificación y evaluación de recurrencia si las imágenes convencionales son equívocas.¹⁸⁻²³

Tabla 3: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

		Financiadore o Institución	País	Año	CCyC: Estadificación inicial EIII-IV	CCyC: Primario desconocido	CCyC: Evaluación de respuesta al tratamiento	CCyC: Seguimiento
Políticas de Cobertura	ARGENTINA							
		Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) ^{24,25}	Argentina	2016	NM*	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA							
		Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²⁶	Brasil	2018	NM*	NM*	NM*	NM*
		Agência Nacional de Saúde Suplementar ²⁷	Brasil	2018	NM*	NM*	NM*	NM*
		Garantías Explícitas en Salud (#) ²⁸	Chile	2016	Sí	Sí	Sí	Sí
		POS (#) ²⁹	Colombia	2018	No	No	No	No
		Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁰	Uruguay	2017	Sí†	Sí†	Sí	Sí†
	OTROS PAÍSES							
		Department of Health ³¹	Australia	2010	Sí†	Sí†	Sí	Sí†
		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³²	Canadá	2015	Sí†	Sí†	Sí	Sí†
		Haute Autorité de Santé (HAS) ³³	Francia	2005	Sí†	Sí†	Sí	Sí†
		Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ¹⁴	EE.UU.	2018	Sí	Sí†	Sí	Sí†
		Aetna ¹⁵	EE.UU.	2018	Sí	Sí†	Sí	Sí†
		Anthem ¹⁶	EE.UU.	2018	Sí	Sí†	Sí	Sí†
	Cigna ¹⁷	EE.UU.	2018	Sí	Sí	Sí	Sí	
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²¹	Reino Unido	2017	Sí†	Sí†	Sí	Sí†	
Guías de Práctica Clínica		National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ¹⁸	EE.UU.	2018	Sí†	Sí†	Sí	Sí†
		European Society for Medical Oncology (ESMO) ^{19,20}	Europa	2010	Sí†	Sí†	Sí	Sí†
		American Society of Clinical Oncology (ASCO) ³⁴	EE.UU.	2018	Sí†	Sí†	Sí	Sí†
		Royal College of Radiologist (RCR) ²³	Reino Unido	2016	Sí†	Sí†	Sí	Sí†

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. †En caso de que las imágenes convencionales sean equívocas.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Phillips, General Electric, Siemens, Asociación Argentina de Oncología Clínica, Sociedad Argentina de Radiología, Asociación Argentina de Cirugía y Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello.

Informe de Respuesta Rápida

PET-TC en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

Fecha de realización: Enero del 2019

ISSN 1668-2793

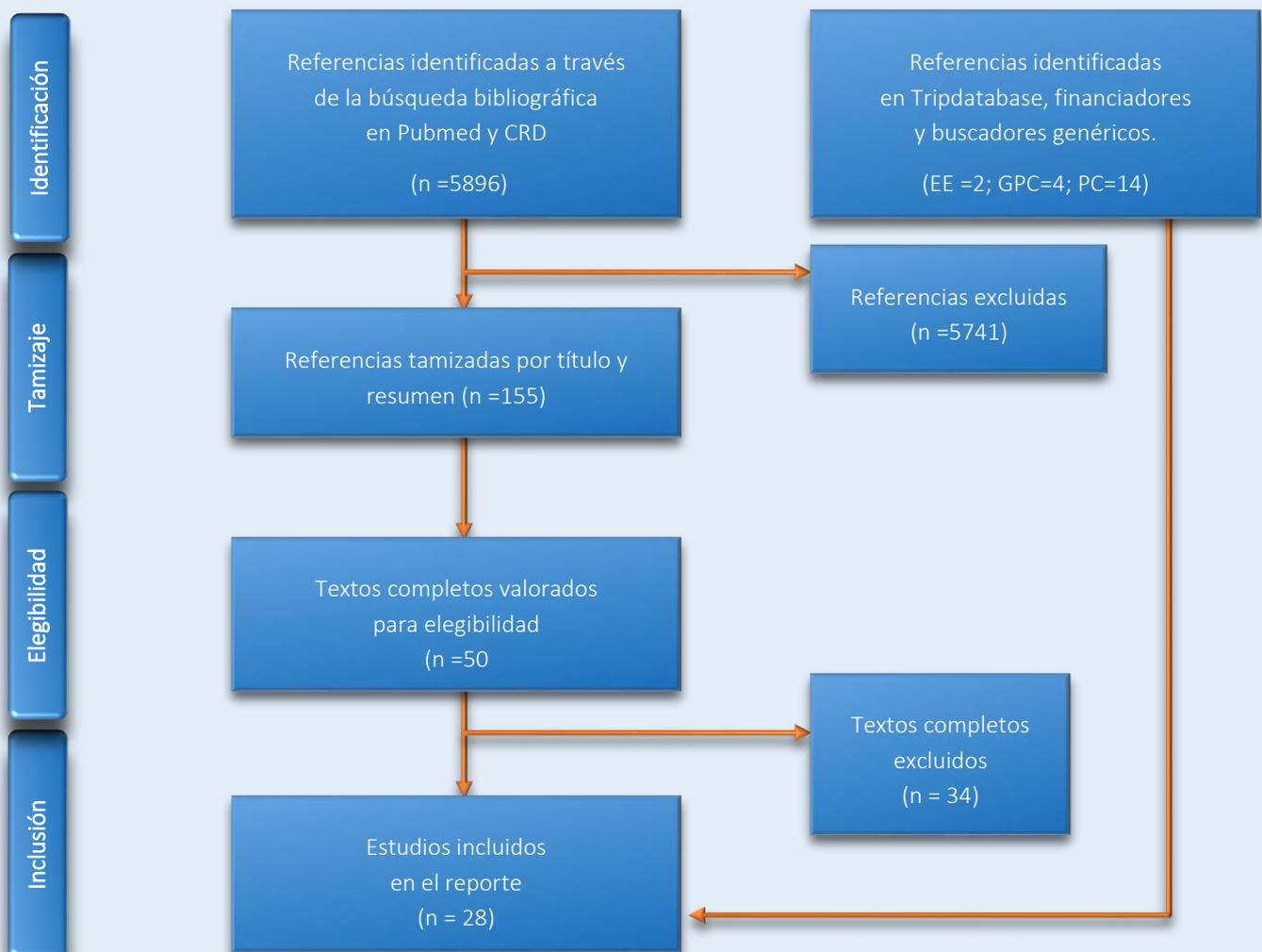
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 16 octubre 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Head and Neck Neoplasms[Mesh] OR Neck Neoplas*[tiab] OR Head Neoplas*[tiab] OR Neck Cancer[tiab] OR Head Cancer[tiab] OR Neck Tumor*[tiab] OR Head Tumor*[tiab] OR Head Carcinom*[tiab] OR Neck Carcinom*[tiab] OR UADT[tiab]) AND (Positron-Emission Tomography[Mesh] OR Positron-Emission[tiab] OR Emission Tomograph*[tiab] OR PET[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



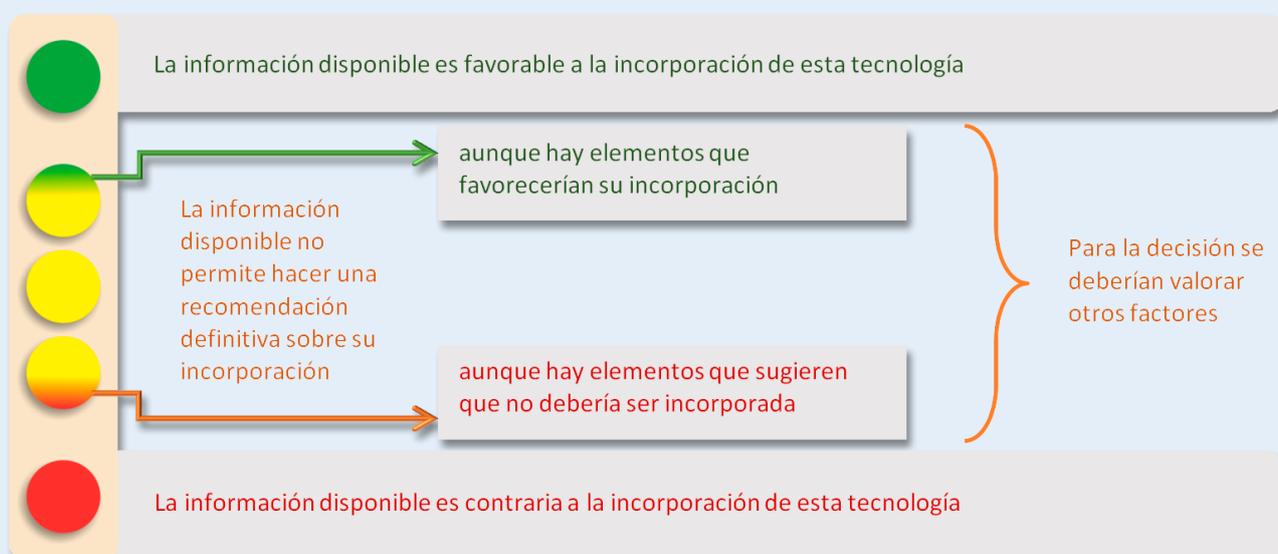
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. *IQWiG General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: PET-TC en cáncer de cabeza y cuello

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

**SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO**

Ej: Paciente con diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

- Para precisar la localización del tumor primario cuando el origen del mismo permanece desconocido luego de realizar estudios de imágenes convencionales y fibro-endoscopia.
- Para evaluar la respuesta terapéutica alcanzada luego de finalizado el tratamiento con quimio-radioterapia con el objetivo de evitar la realización de una linfadenectomía cervical.
- Cuando luego de realizar estudios de imagen convencionales persisten dudas sobre la recurrencia o presencia de metástasis a distancia y su resultado modificaría la terapéutica, o permitiría evitar un procedimiento diagnóstico invasivo mayor.

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

Para evaluar su cobertura se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en oncología. Se deberá adjuntar los resultados de anatomía patológica, y aquellos estudios realizados que generen incertidumbre. El médico solicitante deberá justificar en el resumen de historia clínica la necesidad de uso, y los posibles beneficios o la modificación del manejo terapéutico del paciente a partir de los resultados obtenidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Francis D Sheski M. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. UpToDate. doi:10.1007/s11920-014-0463-y
2. Lopez ET, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A CA. *Radioterapia de Intensidad Modulada Para Cáncer de Cabeza y Cuello. Informe de Respuesta Rápida N ° 560*. Buenos Aires, Argentina; 2017.
3. Brockstein BE, Stenson KM, Song S. Overview of treatment for head and neck cancer. UpToDate. doi:10.1007/s11920-014-0463-y
4. Gonzalez L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A. *PET/TC En Nódulo Pulmonar Solitario y Cáncer de Pulmón No Células Pequeñas*. Buenos Aires, Argentina; 2018.
5. Rohde M, Dyrvig A-K, Johansen J, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(13):2271-2279. doi:10.1016/j.ejca.2014.05.015
6. Liao L-J, Lo W-C, Hsu W-L, Wang C-T, Lai M-S. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer*. 2012;12:236. doi:10.1186/1471-2407-12-236
7. Xu G, Li J, Zuo X, Li C. Comparison of whole body positron emission tomography (PET)/PET-computed tomography and conventional anatomic imaging for detecting distant malignancies in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012;122(9):1974-1978. doi:10.1002/lary.23409
8. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*. 2004;101(11):2641-2649. doi:10.1002/cncr.20687
9. Mehanna H, Wong W-L, Robinson M, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2016;220(9):449. doi:10.1038/sj.bdj.2016.327
10. Sheikhabahaei S, Taghipour M, Ahmad R, et al. Diagnostic Accuracy of Follow-Up FDG PET or PET/CT in Patients With Head and Neck Cancer After Definitive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(3):629-639. doi:10.2214/AJR.14.14166
11. Gao S, Li S, Yang X, Tang Q. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncol*. 2014;50(3):163-167. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.12.002
12. Smith AF, Hall PS, Hulme CT, et al. Cost-effectiveness analysis of PET-CT-guided management for locally advanced head and neck cancer. *Eur J Cancer*. 2017;85:6-14. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.054
13. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017;47(7):856-889. doi:10.1111/cea.12953
14. UnitedHealthcare® Medicare Advantage. POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) SCAN. <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/medadv-guidelines/p/positron-emission-tomography-pet-scan.pdf>. Published 2018. Accessed October 20, 2018.
15. Aetna Inc. Positron Emission Tomography (PET). http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0071.html#dummyLink1. Published 2018. Accessed October 20, 2018.
16. Anthem Health Insurance Inc. Medical Policy: Positron Emission Tomography (PET). https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050587.htm. Published 2018. Accessed October 20, 2018.
17. Cigna Inc. Cigna Salud Plena Health Insurance. <https://cignaforhcp.cigna.com/web/public/guest>. Published 2018. Accessed October 20, 2018.
18. Pfister D, Spencer S, Adelstein Da. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. 2018;2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site.
19. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(SUPPL. 7):2010-2012. doi:10.1093/annonc/mds266
20. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(SUPPL. 5):184-186. doi:10.1093/annonc/mdq185
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidance: Head and neck cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs146/chapter/Quality-statement-2-Clinical-staging>. Published 2017. Accessed October 20, 2018.
22. Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based Guideline Recommendations on the Use of

- Positron Emission Tomography Imaging in Head and Neck Cancer. *Clin Oncol.* 2013;25(4):e33-e66. doi:10.1016/j.clon.2012.08.007
23. Royal College of Physicians (RCP). Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. RCR PET guidelines. 2016. https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfcr163_pet-ct.pdf.
 24. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Programa Médico Obligatorio (PMO). Res 201/2002. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php. Published 2002. Accessed October 20, 2018.
 25. Superintendencia Servicios de Salud (SSS). Sistema Único de Reintegro (SUR). Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/norma.htm>. Published 2017. Accessed October 20, 2018.
 26. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Recomendaciones sobre las tecnologías evaluadas: PET-TC. Brasil. onitec.gov.br/deciso-es-sobre-incorporacoes. Published 2018. Accessed October 20, 2018.
 27. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Parecer Técnico N° 37/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018 Cobertura: PET-CT Oncológico. Brasil.
 28. Ministerio de Salud. Listado de Prestaciones Específicas- Anexo Decreto Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016-2018. Chile. http://www.farma-erp.cl/biblioteca/Listado_Prestaciones_Especificas_Anexo_Decreto_AUGE_2016.pdf. Published 2016. Accessed October 20, 2018.
 29. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
 30. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tomografía por emisión de positrones (PET SCAN) - Normativa de cobertura. Uruguay. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/tecnicas/n_pet_scan.pdf. Published 2017. Accessed October 20, 2018.
 31. Department of Health. Health Insurance (Diagnostic Imaging Services Table) Regulations 2009: Select Legislative Instrument 2009 No. 271 as amended made under the Health Insurance Act 1973. Australia. <https://www.legislation.gov.au/Details/F2010C00452>. Published 2009. Accessed October 20, 2018.
 32. Morrison S, Andra G. Publicly Funded Uses of PET Scans in Canada Context. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/positron-emission-tomography-canada-2015>. Published 2015. Accessed October 20, 2018.
 33. Latapy C, Barré S. Combined positron emission tomography / computed tomography. Haute Autorité de santé (HAS). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TEP_TDM_GB_abstract.pdf. Published 2004. Accessed October 20, 2018.
 34. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, et al. Head and neck cancer survivorship care guideline: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the American cancer society guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1606-1621. doi:10.1200/JCO.2016.71.8478