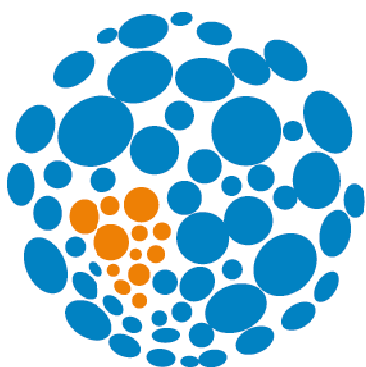




IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

PET y PET/TC en el manejo de desórdenes de células plasmáticas (Mieloma múltiple, plasmocitoma solitario y gamapatía monoclonal de significado incierto)

**PET AND PET-CT for the Management of Plasma Cell
Disorders (Multiple Myeloma, Solitary Plasmocytoma
and Monoclonal Gammopathy of Undetermined
Significance)**

Informe de Respuesta Rápida N°337

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Abril de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Ariel Bardach
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López

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.

Informe de Respuesta Rápida N° 337

PET y PET/TC en el manejo de desórdenes de células plasmáticas (Mieloma múltiple, plasmocitoma solitario y gamapatía monoclonal de significado incierto)

Fecha de realización: Abril de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

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

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Marina Romano
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto
Lic. Daniela Moraes Morelli
Lic. María Urtasun Lanza

Para Citar este informe:

Bardach A, Pichón Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A. ***PET y PET/TC en el manejo de desórdenes de células plasmáticas (Mieloma múltiple, plasmocitoma solitario y gamapatía monoclonal de significado incierto)***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 337, Buenos Aires, Argentina. Abril 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

PET y PET/TC en el manejo de desórdenes de células plasmáticas (Mieloma múltiple, plasmocitoma solitario y gamapatía monoclonal de significado incierto)

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es un tumor maligno hematológico caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas. La sobrevivencia global a 5 años es del 44% según estadísticas oficiales estadounidenses recientes. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la misma con Tomografía Computada asociada (PET/TC) se postulan dentro del esquema de diagnóstico en aquellos pacientes con sospecha clínica de MM puesto que al detectar más tempranamente las lesiones óseas líticas podría adelantar el diagnóstico y tratamiento, o bien para identificar lesiones óseas en otras discrasias de células plasmáticas. Se lo propone también para la estadificación y pronóstico en pacientes con diagnóstico establecido de MM.

Tecnología

La PET y PET/TC son técnicas de imagen funcional y anatómica que utilizan radiofármacos marcados que se inyectan al paciente, como el 18-FDG (fluorina-18 fluorodesoxiglucosa) para lograr detectar áreas de hipercaptación metabólica. La tomografía computada (TC) combinada permite una alta resolución espacial, con ventajas en la sensibilidad y precisión anatómica en comparación con la PET solo.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura para el uso de la PET y PET/TC en el manejo de desórdenes de células plasmáticas (mieloma múltiple, plasmocitoma solitario y gamapatía monoclonal de significado incierto).

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

Resultados

Se utilizaron para este trabajo cuatro revisiones sistemáticas (RS), nueve estudios observacionales comparativos, dos políticas de cobertura, y seis recomendaciones o guías de práctica clínica. Se describen a continuación los resultados identificados para distintas indicaciones dentro de las condiciones clínicas estudiadas.

Diagnóstico inicial y estadificación

Una RS publicada en 2013 incluyó 32 estudios comparativos que utilizaron la radiografía

corporal total (RCT) vs. uno de los siguientes métodos: 18-FDG-PET, PET/TC, RMN, o la TC total. Si bien varios estudios presentaron sesgos de selección e información, todos mostraron una tasa de detección mayor de lesiones en los métodos modernos versus la RCT, en grados variables. La PET/TC en particular detectó entre un 27% y un 45% más de lesiones, permitiendo confirmar diagnóstico en casos en que la RCT fue negativa. Sin embargo la PET/TC detectó menor cantidad de lesiones en el cráneo y arcos costales. En concordancia, una RS del mismo grupo que evaluó el papel de la 18-FDG-PET y PET/CT en la estadificación inicial en 18 estudios que involucraron 798 pacientes con MM mostró resultados similares.

Monitoreo de la respuesta al tratamiento

Una RS publicada en 2012 describió 10 estudios que investigaron el rol de la PET/TC en monitorear la respuesta al tratamiento en 690 pacientes con MM o plasmocitoma solitario, diferentes en cuanto a resultados en salud evaluados. Concluyó que la PET/TC podría detectar respuesta positiva al tratamiento más tempranamente que otros métodos diagnósticos dado que los cambios funcionales preceden a los morfológicos. Una serie de casos reportó la evaluación en 99 pacientes con MM después del trasplante de células madre autólogo o alogénico, para evaluar el rendimiento diagnóstico versus estándares clínicos habituales. La sensibilidad global de la PET fue de 54,6%, con una especificidad del 82,1%, un valor predictivo positivo de 82,3% y un valor predictivo negativo del 54,2% para detectar recurrencia.

Guías de Práctica Clínica

En 2013 la Sociedad de Oncología Médica Europea en sus guías de práctica clínica expresó que la PET-TC no debería ser utilizada sistemáticamente para diagnóstico. El Grupo Internacional de trabajo en Mieloma propuso en el mismo año la PET o PET/TC en adición a las radiografías simples, u otros métodos de imágenes como RNM o TC como método útil en la evaluación de pacientes con MM. En 2011 y 2009 se publicaron recomendaciones del grupo con conclusiones similares. La Fundación de Mieloma de Australia propone el uso de la PET en pacientes seleccionados en la estadificación inicial, ante el requerimiento de tratamiento. Las guías del Colegio de Cirujanos de Irlanda señalan que las indicaciones de la PET/TC en MM y plasmocitoma son: estadificación inicial, reestadificación, y estadificación previa al trasplante.

Políticas de cobertura

Un documento de los Centros para Servicios de Medicare y Medicaid estadounidenses establece cobertura de la tecnología para beneficiarios con sospecha de MM. En dos provincias de Canadá la PET/TC en MM es cubierto para las indicaciones de estadificación primaria, monitoreo de la terapia o enfermedad y reestadificación o recurrencia local.

Conclusiones

Existe evidencia de moderada calidad metodológica que señala que la 18-FDG-PET y PET/TC podrían desempeñar un papel complementario al de otros métodos como RNM y TAC en el

proceso diagnóstico. Adicionalmente, por su capacidad de distinguir lesiones metabólicamente activas podría ser de ayuda en monitorear la respuesta luego del tratamiento, incluyendo pacientes trasplantados. Las políticas de cobertura identificadas coinciden en brindar cobertura en las indicaciones mencionadas. En relación a los demás desórdenes de células plasmáticas (plasmocitoma y MGUS) no se identificaron recomendaciones claras.

ABSTRACT**PET AND PET-CT for the Management of Plasma Cell Disorders (Multiple Myeloma, Solitary Plasmocytoma and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)****Introduction**

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignant tumor characterized by clonal proliferation of plasma cells. Overall survival at 5 years is 44% based on recent official US statistics. PET-CT is considered as part of the diagnostic scheme for those patients with clinically suspected MM because, as lytic bone lesions are detected earlier, it could advance its diagnosis and treatment, or it could be used to identify bone lesions in other plasma cell dyscrasias. It is also proposed for staging and prognosis in patients with known MM diagnosis.

Technology

PET and PET-CT are anatomical and functional imaging techniques that use radiolabeled drugs, injected to the patient, such as 18-FDG (fluorine 18-fluorodeoxyglucose) to detect areas of metabolic uptake. Combined computed tomography (CT) provides a high spatial resolution, with advantages in sensitivity and anatomical precision compared with PET alone.

Purpose

To assess the available evidence on efficacy, safety and issues related to coverage policies on the use of PET and PET/CT for the management of plasma cell disorders (multiple myeloma, solitary plasmocytoma and monoclonal gammopathy of undetermined significance).

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), on Internet general search engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to including systematic reviews, meta-analysis, randomized controlled clinical trials, clinical practice guidelines, health technology assessments, financial assessments, and coverage policies from other health systems.

Results

For this work, four systematic reviews (SRs), nine observational comparative studies, two coverage policies, and six recommendations or clinical practice guidelines were used. The identified results for different indications within the scope of the studied clinical conditions are described below.

Initial diagnosis and staging

One SR published in 2013 included 32 comparative studies which used whole body radiographic imaging (WBI) vs. one of the following methods: 18-FDG-PET, PET/CT, MRI, or whole-body CT. Although several studies had selection and information biases, all of them showed a higher lesion detection rate with modern methods versus WBI, to different extents. Particularly, PET/CT detected between 27% and 45% more lesions, allowing diagnosis confirmation in cases where WBI was negative. However, PET/CT detected fewer skull and

rib? lesions. Likewise, one SR of the same research group that evaluated the role of FDG-PET and PET-CT in initial staging in 18 studies encompassing 798 MM patients showed similar results.

Treatment response monitoring

One SR published in 2012 described 10 studies that investigated the role of PET-CT in monitoring treatment response in 690 patients with MM or solitary plasmacytoma, which were different in terms of the health results assessed. It concluded that PET-CT might detect a positive response to treatment earlier than other diagnostic methods, since functional changes appear before morphological ones. One case series reported the evaluation of 99 patients with MM after autologous or allogeneic stem cell transplant versus usual clinical standards in order to assess the diagnostic yield. Overall PET sensitivity was 54.6% with 82.1% specificity, a positive predictive value of 82.3% and a negative predictive value of 54.2% in detecting recurrence.

Clinical Practice Guidelines

In 2013, the European Society for Medical Oncology (ESMO) in its clinical practice guidelines stated that PET-CT should not be systematically used for diagnosis. That same year, the International Myeloma Working Group (IMWG) proposed adding PET or PET-CT to simple x-ray imaging, or other methods such as MRI or CT as a useful method to assess patients with MM. In 2011 and 2009, similar conclusions reached by the group were published. The Australian Myeloma Foundation proposes the use of PET in specific patients for initial staging, when treatment is required. The Irish Association of Surgeons' guidelines point out that the indications of PET-CT in MM and plasmacytoma include: initial staging, restaging, and staging prior to transplant.

Coverage Policies

One document prepared by the US Medicare and Medicaid Service Centers favors coverage of this technology in those cases where MM is suspected. In two provinces of Canada, PET-CT is covered for MM cases in the following indications: primary staging, treatment or disease monitoring and restaging or local recurrence.

Conclusions

There is evidence of moderate methodological quality stating that 18-FDG-PET and PET-CT may supplement other methods such as MRI and CT scan in the diagnostic process. Furthermore, since it can distinguish active metabolic lesions it could help monitor response after treatment, including transplanted patients. The coverage policies identified agree to cover it for the above-mentioned indications. In relation to the other plasma cell conditions (plasmacytoma and monoclonal gammopathy of undetermined significance), no clear recommendations were found.

RESUMO

PET e PET/TC no manejo de desordens de células plasmáticas (Mieloma múltiplo, plasmocitoma solitário e gamapatia monoclonal de significado incerto)

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é um tumor maligno hematológico caracterizado pela proliferação clonal de células plasmáticas. A sobrevivência global a 4 anos é de 44 segundo estatísticas oficiais estadunidenses recentes. Postula-se o PET/TC dentro do esquema diagnóstico naqueles pacientes com suspeita clínica de MM visto que ao detectar mais precocemente as lesões ósseas líticas poderia adiantar o diagnóstico e tratamento, ou bem para identificar lesões ósseas em outras alterações de células plasmáticas. Propõe-se também para a estratificação e prognóstico em pacientes com diagnóstico estabelecido de MM.

Tecnologia

A PET e PET/TC são técnicas de imagem funcional e anatômica que utilizam radio-fármacos marcados que se injetam ao paciente, como o 18-FDG (fluor-18- fluorodesoxiglicose) para conseguir detectar áreas de hipercaptação metabólica. A tomografia computadorizada (TC) combinada permite uma alta resolução espacial, com vantagens na sensibilidade e precisão anatômica em comparação com somente a PET.

Objetivo

Avaliar a evidência disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura para o uso da PET e PET/TC no manejo de desordens de células plasmáticas (mieloma múltiplo, plasmocitoma solitário e gamapatia monoclonal de significado incerto).

Métodos

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficas (como Medline, Cochrane y CRD), em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias em saúde e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias em saúde e econômicas, guias de prática clínica (GPC) e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde quando disponíveis.

Resultados

Utilizaram-se para este trabalho quatro revisões sistemáticas (RS), nove estudos observacionais comparativos, duas políticas de cobertura e seis recomendações ou guias de prática clínica. Descrevem-se a continuación os resultados identificados para distintas indicações dentro das condições clínicas estudadas.

Diagnóstico inicial y estratificação

Uma RS publicada em 2013 incluiu 32 estudos comparativos que utilizaram a radiografia

corporal total (RCT) vs um dos seguintes métodos: 18-FDG-PET, PET/TC, RMN ou a TC total. Se bem vários estudos apresentaram vieses de seleção e informação, todos mostraram uma taxa de detecção maior de lesões nos métodos modernos versus a RCT, em graus variáveis. A PET/TC em particular detectou menor quantidade de lesões no crânio e arcos costais. Em concordância, uma RS do mesmo grupo avaliou o papel da 18-FDG-PET, PET/TC na estadiﬁcação inicial em 18 estudos que envolveram 798 pacientes com MM mostrou resultados similares.

Monitorização da resposta ao tratamento

Uma RS publicada em 2012 descreveu 10 estudos que pesquisaram o papel da PET/TC na monitorização à resposta ao tratamento em 690 pacientes com MM ou plasmocitoma solitário, diferentes quanto aos resultados em saúde avaliados. Concluiu que a PET/TC poderia detectar resposta positiva ao tratamento mais precocemente que outros métodos diagnósticos dados que as mudanças funcionais precedem as morfológicas. Uma série de casos reportou a avaliação de 99 pacientes com MM depois do transplante de células tronco autólogo ou halogênico para avaliar o rendimento diagnóstico versus padrões clínicos habituais. A sensibilidade global da PET foi de 54,6%, com uma especificidade de 82,1%, um valor preditivo positivo de 82,3% e um valor preditivo negativo de 54,2% para detectar recorrência.

Guias de Prática Clínica

Em 2013 a Sociedade de Oncologia Médica Europeia (ESMO) em suas guias de prática clínica expressou que a PET/TC não deveria ser utilizada sistematicamente para diagnóstico. O Grupo Internacional de trabalho em Mieloma (IMWG) propôs no mesmo ano a PET ou PET/TC adicional às radiografias simples, e outros métodos de imagens como RMN ou TC como métodos úteis na avaliação de pacientes com MM. Em 2011 e 2009 publicaram-se recomendações do grupo com conclusões similares. A Fundação de Mieloma da Austrália (MFA) propõe o uso da PET em pacientes selecionados na estadiﬁcação inicial, ante o requerimento de tratamento. Os guias do Colégio de Cirurgiões da Irlanda assinalam que as indicações da PET/TC em MM e plasmocitoma são estadiﬁcação inicial, re-estadiﬁcação e estadiﬁcação prévia ao transplante.

Políticas de cobertura

Um documento dos Centros para Serviços de Medicare e Medicaid estadunidenses estabelece cobertura da tecnologia para beneficiários com suspeita de MM. Em dois Estados do Canadá a PET/TC em MM é coberta para as indicações de estadiﬁcação primária, monitorização da terapia ou da doença e re-estadiﬁcação ou recorrência local.

Conclusões

Existe evidencia de moderada qualidade metodológica que aponta que a 18-FDG-PET e

PET/TC poderiam desempenhar um papel complementar aos outros métodos como RNM e TAC no processo diagnóstico. Adicionalmente, por sua capacidade de distinguir lesões metabolicamente ativas poderia ser de ajuda para monitorizar a resposta após tratamento, incluindo pacientes transplantados. As políticas de cobertura identificadas coincidem em brindar cobertura para as indicações mencionadas. Em relação as demais desordens de células plasmáticas (plasmocitoma e MGUS) não se identificaram recomendações claras.

1.CONTEXTO CLÍNICO

El mieloma múltiple es un tumor maligno hematológico caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas. Se asocia comúnmente con la aparición de proteínas monoclonales, inmunodeficiencia, insuficiencia renal y lesiones óseas líticas en más del 80% de los pacientes. Representa el tumor maligno primario más común en hueso y representa aproximadamente el 10-15 % de las enfermedades malignas hematológicas^{1,2} A nivel mundial, a partir de 2002 , el mieloma múltiple representó el 0,8 % de todos los diagnósticos de cáncer y 0,9 % de las muertes por cáncer.³ En los Estados Unidos, en el período 2005-2009 la incidencia del mieloma múltiple fue de 7,4 por cada 100.000 hombres y 4,7 por 100.000 mujeres según estadísticas oficiales. La mayoría de los casos de mieloma múltiple se diagnostican en personas entre las edades de 55 y 85 años, y la incidencia del mieloma múltiple es de aproximadamente 2 veces mayor en las personas de raza negra. La sobrevida global a 5 años utilizando la base de datos estadounidense SEER (estadísticas oficiales de ese país) fue del 44%. La sobrevida global se ha incrementado en la última década.

Siendo que al menos el 30% de hueso trabecular debe perderse antes de que una lesión osteolítica se pueda visualizar fácilmente, es evidente que un número significativo de lesiones puede permanecer radiológicamente oculto y llevar al diagnóstico erróneo de plasmocitoma solitario, gammapatía monoclonal de desconocida significancia (GMSI), o mieloma múltiple quiescente (SMM, también llamado mieloma asintomático), todas estas condiciones con diferentes algoritmos de tratamiento y cursos clínicos en comparación con el mieloma múltiple sintomático. Es por eso que para el diagnóstico por imágenes, se ha recomendado en todos los pacientes con sospecha de MM la realización de radiografías corporales totales, a menos que se hayan realizado PET/TC o TC corporal total con anterioridad.⁴

También se utiliza para la detección de enfermedad extra-medular. El involucramiento por fuera el sistema esquelético se asocia con enfermedad avanzada y peor pronóstico. Ocurre en aproximadamente 10-16% de los pacientes con MM. Es más frecuente en pacientes jóvenes y en aquellos con tipos más agresivos de mieloma (no secretor y mieloma IgD), y se asocia con recurrencia luego del TMO. Las manifestaciones extraóseas se detectan en la actualidad por RMN y PET/TC por tener estas técnicas mayor definición de tejidos blandos en relación a métodos como las radiografías simples. Detectan masas de tejidos blandos con densidad homogénea, y anormalidades en la captación de FDG en el PET/TC. Aunque pueden remedar las lesiones de infecciones, amiloidosis y segundas neoplasias deben resultar altamente sospechosas en pacientes que realizaron TMO.

En aquellos pacientes con plasmocitoma, una RNM de la columna y pelvis se considera mandatoria. Adicionalmente, los pacientes con mieloma quiescente deberían realizarse RNM al

menos de la columna vertebral y pelvis para detectar lesiones radiográficas ocultas. Para las lesiones sintomáticas focales, y sospecha de compresión espinal, la RNM resulta la modalidad de elección.⁴

2.LA TECNOLOGÍA

El PET/TC es una técnica de imagen funcional y anatómica combinada que utiliza la inyección en el paciente de radiofármacos marcados, como FDG (fluorin-18 fluorodesoxiglucosa), seguido por tomografía axial, lo que permite la resolución de alto contraste de PET junto con una alta resolución espacial de la TC. Las células tumorales sobre expresan los transportadores de Glucosa de membrana lo cual se traduce en mayor avidéz por el marcador. Esto se traduce en una mejora de la sensibilidad y la precisión anatómica en comparación con el PET simple. Las lesiones focales de las células plasmáticas demuestran alta tasa metabólica resultando en una utilización de glucosa aumentada.

3.OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura para el uso del PET y PET/TC en el manejo de desórdenes de células plasmáticas (mieloma múltiple, no secretor, plasmocitoma solitario y gamapatía monoclonal de significado incierto).

4.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (alpha-Chain[tiab] OR Multiple Myeloma[tiab] OR Myeloma Multiple*[tiab] OR Plasma Cell Myeloma*[tiab] OR Kahler[tiab] OR Plasmacytoma[tiab] OR Plasmacytoma*[tiab] OR Plasmocytoma*[tiab] OR Plasma Cell Tumor*[tiab] OR MGUS[tiab]) AND (Positron-Emission Tomography[Mesh] OR PET/CT [tiab] OR FDG PET*[tiab] OR (Positron-Emission[tiab] AND Computed Tomograph*[tiab])).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

5.RESULTADOS

Se utilizaron para este trabajo cuatro revisiones sistemáticas (RS), nueve estudios observacionales comparativos, 1 revisiones narrativas, 1 evaluación de tecnología sanitaria (ETS), dos políticas de cobertura, y seis recomendaciones o guías de práctica clínica.

Se describen a continuación los resultados identificados para distintas indicaciones dentro de la patología estudiada.

Diagnóstico inicial y estadificación

Una RS publicada en 2013 comparó métodos convencionales y actuales en establecer enfermedad ósea relacionada a MM.⁵ Se evaluaron 32 estudios comparativos que utilizaron la radiografía corporal total, el FDG-PET, PET/TC, RNM, y TC total. Se utilizó el índice QAUADAS en la evaluación de calidad metodológica de los estudios diagnósticos. Si bien varios estudios mostraron una mala descripción de la selección de sujetos y criterios de ejecución, todos los índices de los estudios incluidos mostraron una tasa de detección mayor para los métodos modernos (PET, PET/TC, RNM y TC corporal total) en comparación con la radiografía corporal total, con hasta un 80% de más lesiones detectadas por los nuevos métodos: RNM (1,12–1,82) TC (1,04–1,33), PET (1,00–1,58) y PET-CT (1,27–1,45). Esta tasa vinculó el número de pacientes con lesiones por el test índice en relación al número de pacientes con lesiones por el test de referencia. Sin embargo estos métodos detectaron menor cantidad de lesiones en el cráneo y arcos costales, sitios donde los autores recomiendan complementar con radiografías simples para detectar lesiones óseas.

Otra RS de 2013 sobre métodos diagnósticos en oncología⁶ describió el estudio de Shortt y col⁷ que describió que la RNM corporal total tuvo mejor desempeño que el PET/TC, a partir de una serie de casos. Mostró una sensibilidad del 59% vs 68%, especificidad del 75% vs 83%, y exactitud diagnóstica del 65% vs 74%. En 62% de los casos ambos métodos concordaron.

Una RS⁸ que evaluó el papel de la FDG-PET y PET/CT en la estadificación inicial para el mieloma múltiple en 18 estudios que involucraron 798 pacientes demostró que estas dos modalidades mostraron mayor número de lesiones líticas que la radiografía convencional de cuerpo completo, a excepción de las lesiones que afectan el cráneo, lo que podría estar relacionado con la alta actividad metabólica dentro el parénquima cerebral. La RNM resultó menos sensible que la FDG-PET o PET / TC para la detección de lesiones extramedulares, pero más sensible cuando la enfermedad se propaga de forma difusa a través de la columna.

Una serie de casos que utilizó FDG-PET/CT versus RNM para detectar lesiones, mostró hallazgos adicionales en 16 de 28 pacientes con mieloma sintomático de nuevo diagnóstico en pacientes a quien se les realizó PET/TC en comparación con la evaluación con radiografías corporales simples y RNM. En 9 de estos 16 pacientes con PET positivo, la radiología simple fue completamente normal, por lo que el PET logró diagnosticar más lesiones en el 57% de los casos.⁹ Schirrmeister y col¹⁰ estudiaron 43 pacientes con MM recién diagnosticado y plasmocitoma solitario y encontraron que el PET/TC demostró captación focal en 38 de 41 lesiones con patrón osteolítico (sensibilidad del 93 %) en radiografías y detectó 71 otras lesiones que habían sido negativas en las radiografías. En general, la sensibilidad y la especificidad de la FDG- PET variaron entre 59-93 % y 75-100 %, respectivamente, en la detección de lesiones osteolíticas en MM. De manera similar a la RNM, el PET/TC puede detectar la enfermedad radiográficamente oculta en plasmocitoma, GMSI (MGUS) o SMM.

Un estudio comparativo¹¹ entre PET/TC y otras técnicas radiológicas como radiografías planas, tomografía y resonancia en 16 pacientes consecutivos mostró que si bien PET/TC fue útil en el manejo y estadificación detectando hasta un 55% más de lesiones, varias lesiones esqueléticas líticas se perderían de ser identificadas en el caso de utilizarse esta técnica solamente.

Bredella y col en una serie de casos pequeña¹² encontraron que la sensibilidad y especificidad del PET en la detección de componente mielomatoso fueron del 85 % y 92 %. Otra pequeña serie de casos de 7 pacientes, no incluida en las revisiones mencionadas¹³ mostró que PET/TC resultó ser una modalidad posible para detectar áreas de lesión ósea en pacientes con MM.

Monitoreo de la respuesta al tratamiento

Una RS publicada en 2012¹⁴ describió 10 estudios que investigaron el rol de la tecnología en monitorear la respuesta a la tratamiento en un total de 690 pacientes con MM o plasmocitoma solitario, 6 prospectivos y 4 retrospectivos, diferentes en cuanto a resultados en salud estudiados. Se concluyó que la respuesta al tratamiento con FDG-PET o PET/CT ha sido evaluada en un pequeño número de pacientes y que se requieren más estudios para corroborar su rol, sin embargo, dada su capacidad de distinguir lesiones metabólicamente activas los autores recomiendan contar con un PET basal.

Derlin y col.¹⁵ evaluaron las exploraciones FDG-PET de 99 pacientes con MM, después del trasplante de células madre autólogo o alogénico, para evaluar el rendimiento diagnóstico de este método para la detección y localización de la enfermedad residual o recurrente versus la práctica clínica habitual. La sensibilidad global de la FDG-PET fue de 54,6%, con una especificidad del 82,1%, un valor predictivo positivo de 82,3% y un valor predictivo negativo del 54,2%. Sería útil para detección y localización de la enfermedad, grado de manifestación del mieloma, actividad metabólica.

Pronóstico

Bartel y col mostraron en un estudio de corte transversal que existen varios parámetros de imágenes relacionados a la carga tumoral, como el número de lesiones focales y la intensidad de la actividad de marcadores. La presencia de más de 3 lesiones focales de FDG-ávodos fue el parámetro independiente líder asociado con una menor supervivencia global y sobrevida libre de eventos.¹⁶ En un estudio prospectivo de 192 pacientes con mieloma, Zamagni y col.¹⁷ encontraron que FDG-PET/CT fue un predictor fiable de pronóstico en pacientes que se sometieron a la terapia de inducción con talidomida-dexametasona y trasplante autólogo de células madre. En su estudio, la presencia de al menos 3 lesiones focales, el índice semicuantitativo de actividad (SUV) máximo superior a 4,2, y la presencia de enfermedad extramedular afectó negativamente a la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global. En una serie de casos de 21 pacientes con plasmocitoma solitario ¹⁸ se observó que el PET/TC resultó útil para confirmar o descartar la progresión a MM y para evaluar la respuesta metabólica completa después de la radioterapia. El PET negativo se correlacionó con remisión clínica e histológica completa.

Un estudio más pequeño en 19 pacientes¹⁹ encontró que un valor estándar de referencia máximo de captación (VEC) de más de 4,0 se asoció con una menor sobrevida libre de progresión.

5.1 Guías de práctica clínica

En agosto de 2013 se publicaron las guías de práctica clínica de la sociedad europea de oncología médica (ESMO). Expresan que el PET-TC se encuentra en la actualidad bajo evaluación y no debería ser utilizado sistemáticamente para diagnóstico de mieloma.²⁰ En junio de 2013 se publicaron las recomendaciones del Grupo Internacional de trabajo en Mieloma (IMWG)²¹ para el tratamiento de la enfermedad ósea relacionada al MM. Propone el uso de PET o PET/TC en adición a las radiografías simples, u otros métodos de imágenes en la evaluación de pacientes con MM. En relación a los demás desórdenes de células plasmáticas las guías precedentes mencionan que para PET/TC no existen recomendaciones claras, pero pueden resultar complementarias a la RNM, especialmente en la detección de enfermedad extramedular proveyendo información pronóstica útil. Otras recomendaciones anteriores del grupo con conclusiones similares fueron publicadas en 2011 y 2009. ²²⁻²⁴

El Grupo de Diagnóstico por imágenes de Yorkshire ²⁵ propone en sus guías de práctica clínica de 2012 el uso de PET/TC ante la sospecha de recaída en pacientes con mieloma no secretor o enfermedad predominantemente extramedular. El grupo médico asesor científico (MSALG de la Fundación de Mieloma de Australia (MFA)²⁶ propone el uso de PET en pacientes seleccionados para investigación adicional dentro del estadiaje inicial, ante el requerimiento del

tratamiento. Las guías del colegio de cirujanos de Irlanda²⁷ estableció que las indicaciones de PET/TC en MM son: para estadificación inicial, reestadificación si la enfermedad era PET positivo en la estadificación inicial, estadificación inicial de Plasmacitoma solitario, y estadiaje previo al trasplante de médula ósea.

En relación al PET/TC para plasmocitoma no existen recomendaciones claras, pero en general brinda información complementaria a la RNM, especialmente en la detección de enfermedad extramedular, y puede proveer información pronóstica útil.⁴

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Una Evaluación de Tecnologías Sanitarias en PET/TC para esta indicación de Canadá²⁸ realizada en 2010 identificó unas guías de práctica clínica publicadas en 2007²⁹ del Grupo de Trabajo en Guías de MM del Reino Unido en el que la tecnología no se recomienda para uso rutinario en el manejo de los pacientes sino que se puede utilizar para clarificar hallazgos de imagen anteriores, de preferencia en el contexto de ensayos clínicos (grado de recomendación C; evidencia de nivel IV) y para aclarar enfermedad extensión actual de enfermedad extramedular (grado de recomendación B; evidencia de nivel III). Recomienda no realizarse dentro de las 4 semanas de quimioterapia y dentro de 3 semanas de radioterapia (grado de recomendación B, evidencia de nivel III). Tampoco se recomienda para el seguimiento de rutina de los pacientes con mieloma tratados (grado C de recomendación; evidencia de nivel IV).

5.3 Políticas de cobertura

Un documento de cobertura perteneciente a los Centros para Servicios de Medicare y Medicaid estadounidenses³⁰ reflejó que la evidencia es suficiente para establecer la utilidad de la tecnología como estrategia de tratamiento inicial apropiada para los beneficiarios con sospecha de MM. En Canadá en las provincias de Manitoba y Calgary, el PET/TC en MM es cubierto para las indicaciones de estadiaje primario, monitoreo de la terapia o enfermedad y reestadificación o recurrencia local).³¹

5.4 Evaluaciones Económicas

No se identificaron evaluaciones relevantes sobre el tema.

5.5 Costos

En Argentina el costo aproximado de la PET/TC oscila entre los AR\$4.300 y AR\$10.600 (pesos argentinos abril/2014), equivalentes a aproximadamente U\$S530- U\$S1320 (dólares estadounidenses abril/2014). Estos valores incluyen materiales descartables y los medios de contraste.

6. CONCLUSIONES

Existe evidencia de moderada calidad metodológica que señala que el 18-FDG-PET y PET/TC podrían desempeñar un papel complementario al de otros métodos como RNM y TAC en el proceso diagnóstico. Adicionalmente, por su capacidad de distinguir lesiones metabólicamente activas podría ser de ayuda en monitorear la respuesta luego del tratamiento, incluyendo pacientes trasplantados. Las políticas de cobertura identificadas coinciden en brindar cobertura en las indicaciones mencionadas. En relación a los demás desórdenes de células plasmáticas (plasmocitoma y MGUS) no se identificaron recomendaciones claras.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. Mar 15 2008;111(6):2962-2972.
2. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. 2007;120 Suppl 12:40-61.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. Mar-Apr 2005;55(2):74-108.
4. Hanrahan CJ, Christensen CR, Crim JR. Current concepts in the evaluation of multiple myeloma with MR imaging and FDG PET/CT. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. Jan 2010;30(1):127-142.
5. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *British journal of haematology*. Jul 2013;162(1):50-61.
6. Ciliberto M, Maggi F, Treglia G, et al. Comparison between whole-body MRI and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET or PET/CT in oncology: a systematic review. *Radiology and oncology*. 2013;47(3):206-218.
7. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, et al. Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR. American journal of roentgenology*. Apr 2009;192(4):980-986.
8. van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen, II, Zweegman S, Hoekstra OS, Zijlstra JM. (1)(8)F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. *Cancer*. Apr 15 2012;118(8):1971-1981.
9. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. May 2006;33(5):525-531.
10. Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Mar 2002;29(3):361-366.
11. Breyer RJ, 3rd, Mulligan ME, Smith SE, Line BR, Badros AZ. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. *Skeletal radiology*. Sep 2006;35(9):632-640.
12. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR. American journal of roentgenology*. Apr 2005;184(4):1199-1204.
13. Nishiyama Y, Tateishi U, Shizukuishi K, et al. Role of 18F-fluoride PET/CT in the assessment of multiple myeloma: initial experience. *Annals of nuclear medicine*. Jan 2013;27(1):78-83.
14. Caldarella C, Treglia G, Isgro MA, Treglia I, Giordano A. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating the response to treatment in patients with multiple myeloma. *International journal of molecular imaging*. 2012;2012:175803.
15. Derlin T, Weber C, Habermann CR, et al. 18F-FDG PET/CT for detection and localization of residual or recurrent disease in patients with multiple myeloma after stem cell transplantation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Mar 2012;39(3):493-500.
16. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*. Sep 3 2009;114(10):2068-2076.
17. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. Dec 1 2011;118(23):5989-5995.
18. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, et al. Impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography before and after definitive radiation therapy in patients with apparently solitary plasmacytoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Jul 1 2009;74(3):740-746.
19. Dimitrakopoulou-Strauss A, Hoffmann M, Bergner R, Uppenkamp M, Haberkorn U, Strauss LG. Prediction of progression-free survival in patients with multiple myeloma following

- anthracycline-based chemotherapy based on dynamic FDG-PET. *Clinical nuclear medicine*. Sep 2009;34(9):576-584.
20. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Oct 2013;24 Suppl 6:vi133-137.
 21. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jun 20 2013;31(18):2347-2357.
 22. Durie BG. Use of bisphosphonates in multiple myeloma: IMWG response to Mayo Clinic consensus statement. *Mayo Clinic proceedings*. Apr 2007;82(4):516-517; author reply 517-518.
 23. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. Sep 2009;23(9):1545-1556.
 24. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. May 5 2011;117(18):4701-4705.
 25. NHS Yorkshire Cancer Network PET-CT/Imaging Group. Oncological PET-CT Referral Guidelines, . 2012.
 26. Medical scientific advisory group (MSAG) to the Myeloma Foundation of Australia (MFA). Clinical Practice Guideline. Multiple myeloma.
 27. Nuclear Medicine Subgroup Faculty of Radiologists Royal College of Surgeons in Ireland. Indications for Pet/CT imaging. 2010.
 28. Mujoomdar M, Moulton K, Nkansah E. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010.
 29. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *British journal of haematology*. Apr 2007;137(1):49-63.
 30. Medicare. CMS Decision Memo for Positron Emission Tomography (FDG) for Solid Tumors (CAG-00181R).
 31. Martinuk SD. The Use of Positron Emission Tomography (PET) for Cancer Care Across Canada. Time for a National Strategy. 2011.