



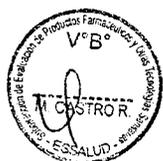
PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 005-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015
USO DE RADIOTRAZADOR DE MEDICINA NUCLEAR FLUOR 18
FLUORODEXOSIGLUCOSA (F18-FDG) EN TOMOGRAFÍAS DE EMISIÓN DE
POSITRONES (PET) EN ONCOLOGÍA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS- SDEPFyOTS**



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS- DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

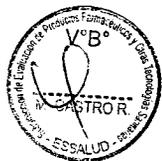


AUTORES:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías.
3. Francis Rojas Rodriguez - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Daniel Santos Orihuela – Médico Nuclear, Jefe de Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen
5. Danfer Huapaya Garcia – Medico Nuclear, Coordinador PET-CT, Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen
6. Arlene Garcia Raymondi – Médico Nuclear, Jefa de Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.



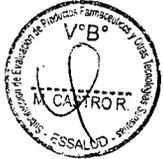
FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud



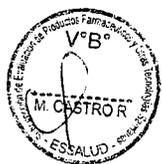
INDICE

| | | |
|-------|---|----|
| I. | RESUMEN..... | 4 |
| II. | INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| | A. ANTECEDENTES..... | 5 |
| | B. ASPECTOS GENERALES..... | 6 |
| | C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: | 6 |
| III. | METODOLOGÍA..... | 8 |
| | A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA | 8 |
| | B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA..... | 8 |
| | C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD | 8 |
| IV. | RESULTADOS | 8 |
| | A. EVALUACION DE TECNOLOGÍA..... | 9 |
| | B. GUIAS DE PRACTICA CLINICA..... | 10 |
| | C. REVISIONES SISTEMÁTICAS | 15 |
| | D. ESTUDIOS PRIMARIOS..... | 16 |
| V. | DISCUSIÓN..... | 17 |
| VI. | CONCLUSIONES | 18 |
| VII. | RECOMENDACIONES..... | 19 |
| VIII. | ABREVIATURAS | 20 |
| IX. | GLOSARIO..... | 21 |
| X. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 23 |
| XI. | ANEXOS..... | 24 |



I. RESUMEN

- Las imágenes PET o Tomografías de Emisión de Positrones son técnicas de diagnóstico por imágenes no invasivas de la medicina nuclear, las cuales usan compuestos llamados radiotrazadores para la generación de imágenes.
- El radiotrazador emisor de positrones F-18 Fluorodexosiglucosa es un análogo de la glucosa, el cual permite identificar tejidos malignos y benignos en el área evaluada, ya que una glicólisis acelerada o menor capacidad de producir energía aeróbicamente son características de células malignas (cancerígenas).
- La caracterización bioquímica y biológica de los tejidos, ofrece al médico tratante un tipo de información fundamentalmente diferente que la provista por las imágenes anatómicas, por lo que las guías de práctica clínica a nivel internacional recomiendan actualmente el uso del radiotrazador tanto para fines de estadía como de seguimiento y respuesta al tratamiento oportunos.
- La presente evaluación ha encontrado que el uso del radiotrazador de medicina nuclear Fluor 18 Fluorodexosiglucosa (F-18 FDG) en tomografías de emisión de positrones (PET) para el diagnóstico, estadía, y respuesta al tratamiento en enfermedades oncológicas, está recomendado en guías de práctica clínica internacionales. Sin embargo, es interesante notar que la evidencia científica de sensibilidad y especificidad que respalda dichas recomendaciones es escasa y variable para muchas de las patologías oncológicas. No obstante ello, esta tecnología imagenológica es ampliamente usada en oncología, especialmente para evaluar la respuesta a tratamiento. Cabe resaltar, que la evidencia revisada es consistente respecto a la seguridad del F-18 FDG.
- Así, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, aprueba el uso de F 18 Fluorodexosiglucosa como radiotrazador para la realización de PET-CT en el manejo oncológico según las condiciones especificadas en el Anexo N°1.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del radiotrazador de medicina nuclear Fluor-18-Fluorodexosiglucosa (F-18 FDG) en tomografías de emisión de positrones (PET).

Se realiza esta evaluación considerando la necesidad manifestada por el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y del Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen.

Siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, se procede a la elaboración de un dictamen preliminar sobre la base de una pregunta PICO definida y validada en reuniones técnicas realizadas con los médicos nucleares Dr. Daniel Santos Orihuela, Dr. Danfer Huapaya García y Dra. Arlene Garcia Raymondi, para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la necesidad, faciliten la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

| | |
|----------|---|
| P | Todo tipo de paciente con diagnóstico oncológico en el que se requiera hacer evaluación diagnóstica y seguimiento metabólico. |
| I | Uso de Fluor-18-FDG |
| C | No hay comparador |
| O | <ul style="list-style-type: none">- Sensibilidad y Especificidad evaluado por interpretación de imágenes PET-CT- Confirmación diagnóstica, estadiaje, evolución de patología oncológica y respuesta al tratamiento |



B. ASPECTOS GENERALES

Las imágenes PET o Tomografías de Emisión de Positrones son técnicas de diagnóstico por imágenes no invasiva de la medicina nuclear, la cual, a través de una sustancia emisora de positrones llamada radiotrazador, genera una imagen de su distribución tridimensional en los tejidos.

Su evaluación, cuantificación e interpretación es realizada por el médico nuclear. La caracterización bioquímica y biológica de los tejidos, ofrece al médico tratante un tipo de información fundamentalmente diferente que la provista por las imágenes anatómicas. En la actualidad, la mayoría de los tomógrafos PET son equipos que combinan dos tecnologías: PET y TC (Tomografía computarizada) en un único dispositivo con el que se generan simultáneamente imágenes funcionales y anatómicas de los órganos en estudio (1).

Ejemplos de radiotrazadores son los análogos de glucosa Fluorodexosiglucosa (FDG) (2). La acumulación de FDG en el tejido, es proporcional al consumo de glucosa en la célula, lo cual es un indicador del funcionamiento adecuado o inadecuado de la misma. El radiotrazador más utilizado en la actualidad es el Flúor 18 (F-18 FDG), no obstante, existen otros isótopos (Ej.: ^{11}C , ^{15}O) que han sido usados clínicamente en un número de patologías muy diverso, con énfasis en el área oncológica y neurológica, y que además resultan más específicos que el F-18 FDG para ciertas patologías.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS:

El radiofármaco emisor de positrones F-18 Fluorodexosiglucosa es un análogo de la glucosa y contiene el ingrediente activo 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucosa o F-18 FDG). Decae por emisión de positrones y tiene una vida media de 109.7 minutos (3).

Al emitir positrones radioactivos, el componente permite la medida celular *in vivo* del metabolismo de la glucosa. El mecanismo bioquímico funciona de manera que F-18 FDG es absorbido por las células dentro de las cuales es fosforilado por hexoquinasa (encima de la ruta glucolítica) casi a una velocidad proporcional a la glucosa en el tejido. Permanece en el ambiente intracelular hasta ser desfosforiladas lentamente por la glucosa-6-fosfatasa (encima de la ruta glucolítica)³. Por ende, la concentración intracelular de F-18 FDG es representativa de la eficiencia de la glicólisis dentro y fuera de la célula (4).

Esta actividad permite identificar tejidos malignos y benignos en el área evaluada, ya que una glicólisis acelerada o menor capacidad de producir energía aeróbicamente son características de células malignas (cancerígenas). Así, el consumo incrementado de



glucosa es característico de la mayoría de cánceres y está relacionado en parte con la sobre-expresión del transportador de glucosa GLUT-1 así como la sobre-expresión de la actividad hexoquinasa.

El F-18 FDG es administrado vía inyección intravenosa en presentación isotónica estéril, libre de pirógenos, de solución incolora e inolora. El radiofármaco se distribuye rápidamente en todo el cuerpo, siendo una toma de imagen PET ideal, pasado los 45 o 60 minutos posteriores a la administración del F-18 FDG¹. Se recomienda que los pacientes a los que se les administra sean normoglicémicos ya que puede interactuar con otras sustancias activas. F-18 FDG es excretado en la orina junto con otros compuestos biológicos en un rango de 3 a 24 horas posteriores a su administración. A diferencia de otros componentes similares, F-18 FDG no es absorbido en los túbulos renales (4).

Para la medición de la captación del radiotrazador y de la actividad metabólica tumoral correspondiente, se utiliza el SUV (Standardized Uptake Value o valor de captación estándar), que se define como el cociente entre la captación de FDG en la lesión y la captación media en el resto del organismo (1).

La dosis estándar corresponde a:

- Adultos
300–600 MBq (normalmente 370 MBq) en 2-D
125–250 MBq (normalmente 150 MBq) en 3-D
- Niños
25.9 MBq actividad de base (min. 26 MBq) en 2-D
14.0 MBq actividad de base (min. 14 MBq) en 3-D



Según la información de prescripción de la FDA, el F-18 FDG está indicado en tomografías de emisión de positrones (PET) para el diagnóstico, entre otras, de condiciones oncológicas para la evaluación del metabolismo anormal de la glucosa en el diagnóstico de malignidad en pacientes con anomalías sospechosas o confirmadas y/o en pacientes con diagnóstico cancerígeno confirmado (4).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la especificidad, sensibilidad y seguridad de PET-CT usando el F-18 FDG como radiotrazador. Para la búsqueda primaria se revisó la información disponible por entes reguladoras y normativas como la Food and Drug Administration (FDA), y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente se buscaron Guías de Práctica Clínica a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de la información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Guideline of Clearinghouse, The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Scottish Medicines Consortium (SMC), que a su vez fue complementada con una búsqueda en www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales:

- F-18 FDG, F-18-fluorodeoxyglucose (FDG)
- PET-CT scan
- Malignancy
- Fludeoxyglucose, Fluorodexosiglucosa
- Safety
- Radioactive tracer, Radiotrazador
- Efficacy,
- Positron emission tomography
- Sensitivity
- Specificity

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se consideraron guías de práctica clínica, evaluaciones tecnológicas, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, y estudios primarios que permitieran responder a la pregunta PICO formulada.

IV. RESULTADOS



A. EVALUACION DE TECNOLOGÍA

Administración de Medicamentos y Drogas (FDA) del año 1999 (última actualización en el 2010)³: La evidencia de mejor calidad encontrada fue esta revisión de 18F Fluoro-2-Deoxyglucosa (18-FDG) como agente de diagnóstico de imágenes PET en la evaluación de malignidad de la Administración de Medicamentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés), la cual aprobó su uso como radiofármaco en las áreas de oncología, cardiología y neurología.

La revisión identificó 150 ensayos clínicos según criterios en la base de datos de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos Cochrane, de los cuales se seleccionaron estudios prospectivos, controlados, con muestras mayores a 50 participantes y suficientes detalles sobre la tomografía PET. Del total de estudios identificados, se seleccionaron quince según los criterios de inclusión y exclusión de esta revisión, los cuales fueron considerados para la evaluación de efectividad y seguridad de F-18 FDG. Cabe mencionar que, de los 15 estudios seleccionados, solo dos fueron calificados por los autores como estudios de buena calidad: **Carr et al 1998** y **Lowe et al 1998**. Los trece restantes fueron calificados como estudios adicionales, los cuales pueden no ajustaron sus análisis estadísticos para controlar efectos de potenciales factores de confusión causados por otros exámenes por imágenes o evaluaron desenlaces diferentes a la sensibilidad y especificidad de F-18 FDG.



Con respecto a la efectividad, los estudios se enfocaron en la sensibilidad y especificidad del componente para detectar células malignas, evaluadas por la interpretación de las imágenes PET por el médico tratante. Los estudios fueron heterogéneos con respecto al diseño de estudio y la población, y reportaron resultados individuales que oscilan entre el 50% y 100% de sensibilidad, así como del 69% y 94% de especificidad. Por ejemplo, el estudio de **Dietlein et al. 1997** (5) reportó una sensibilidad del 50% (14 de 28 pacientes) en la detección de metástasis en pacientes con carcinomas papilares y foliculares.



Con respecto a la seguridad y los eventos adversos, ninguno de los estudios reportó reacciones adversas en los participantes a los que se les administró F-18 FDG. Generalmente los estudios reportan que los participantes estuvieron en ayunas durante 4 o más horas previas a la tomografía con el fin de reducir a nivel basal los niveles de insulina. El ayuno minimiza la inhibición competitiva de absorción de F-18 FDG. Es importante resaltar que no se ha estudiado la absorción de F-18 FDG en diabéticos o pacientes con hiperglicemia.

Cabe mencionar que, sin embargo, la FDA en el resumen de información sobre administración de F-18 FDG menciona que en la fase de post-marketing se han reportado reacciones de hipersensibilidad con prurito, edema y rash (4).

B. GUIAS DE PRACTICA CLINICA

La Guía MUFACE PET-TC – Protocolo de Prescripción del año 2011 (1) provee indicaciones apropiadas de la PET-TC (Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía Computarizada) basada en la revisión de evidencia científica. Los autores realizaron una búsqueda para evaluar la utilidad de PET-TC con F-18 FDG para la obtención de imágenes PET en indicaciones oncológicas entre otras.

Con respecto a la utilización de imágenes PET con F-18 FDG, la revisión realizada por el grupo evaluador de la Guía, concluye que existe suficiente evidencia científica como para establecer este método como *recomendado* para 26 tipos diferentes de tumores (16,1% de los estudiados) así como *propuesta* para otros 38 tipos (23,6% de los estudiados). Adicionalmente, con respecto al valor el pronóstico se establece como *recomendado* en diez tumores y como *propuesto* en dos. No obstante, en 26 situaciones clínicas (16,1%) los resultados encontrados fueron *no concluyentes*; en once (6,8%) la imagen F-18 FDG PET se encuentra aún en *proceso de investigación* y en 19 (11,8%) situaciones fueron clasificadas como *no estudiadas* ante la ausencia de evidencia.

Solo en escasos escenarios se calificaron las imágenes F18 FDG PET como *no útiles* (4 escenarios; 2,5%) o *no recomendadas* (18 escenarios; 11,2%), los cuales usualmente pertenecían a la fase de diagnóstico inicial de la malignidad o se trataba del seguimiento de pacientes previamente tratados sin sospecha clínica bioquímica ni radiológica de recidiva.

En esta guía, se emitieron diferentes recomendaciones según la patología oncológica y el tipo de evaluación a realizarse con las imágenes PET-CT. A continuación, un compendio de las situaciones de recomendación según el tipo de tumor y evaluación oncológica:



Tabla 1 – Revisión de las indicaciones PET-CT según la Guía MUFACE PET-TC

| Tipo de Tumor | Indicación | Situación |
|----------------------------|---|----------------------------|
| Tumores de Cabeza y Cuello | Diagnóstico | Recomendada |
| | Estadía | Autorizada |
| | Valoración Pronóstica | No Concluyente |
| | Planificación de la radioterapia | Recomendada |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Autorizada |
| | Re-estadificación | Recomendada |
| | Seguimiento | Propuesta |
| | Recidiva | Autorizada |
| Cáncer de Cérvix | Diagnóstico | No Recomendada |
| | Estadía | Recomendada |
| | Valoración Pronóstica | Recomendada |
| | Planificación de la radioterapia | Recomendada |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Propuesta |
| | Re-estadificación | Recomendada |
| | Seguimiento | Recomendada |
| | Recidiva | Recomendada |
| Cáncer Colorrectal | Diagnóstico | No Recomendada |
| | Estadía | Autorizada |
| | Valoración Pronóstica | Recomendada |
| | Planificación de la radioterapia | No Concluyente |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Propuesta |
| | Re-estadificación | Recomendada |
| | Seguimiento | No Recomendada |
| | Recidiva | Autorizada |
| Cáncer de endometrio | Diagnóstico | No Recomendada |
| | Estadía | Propuesta |
| | Valoración Pronóstica | No Estudiada |
| | Planificación de la radioterapia | Propuesta |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | En Investigación |
| | Re-estadificación | En Investigación |
| | Seguimiento | No Recomendada |
| | Recidiva | Propuesta |
| Cáncer de Esófago | Diagnóstico | No Recomendada |
| | Estadía | Autorizada |
| | Valoración Pronóstica | Recomendada |
| | Planificación de la radioterapia | Propuesta |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Propuesta |
| | Re-estadificación | Propuesta |
| | Seguimiento | No Concluyente |
| | Recidiva | Propuesta |
| Cáncer de estómago | Diagnóstico | No útil |
| | Estadía | En Investigación |
| | Valoración Pronóstica | No Estudiada |
| | Planificación de la radioterapia | Resultados No Concluyentes |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Propuesta |
| | Re-estadificación | En Investigación |



| | | |
|-------------------------|---|------------------|
| | Seguimiento | No Estudiada |
| | Recidiva | En Investigación |
| GIST | Diagnóstico | No Recomendada |
| | Estadaje | Recomendada |
| | Valoración Pronóstica | No Estudiada |
| | Planificación de la radioterapia | No Concluyente |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Recomendada |
| | Re-estadificación | En Investigación |
| | Seguimiento | Propuesta |
| | Recidiva | Propuesta |
| Hepatocarcinoma | Diagnóstico | No Recomendada |
| | Estadaje | Propuesta |
| | Valoración Pronóstica | Recomendada |
| | Planificación de la radioterapia | No Estudiada |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | No Estudiada |
| | Re-estadificación | No Estudiada |
| | Seguimiento | No Estudiada |
| | Recidiva | No Estudiada |
| Linfomas | Diagnóstico | No Recomendada |
| | Estadaje | Autorizada |
| | Valoración Pronóstica | Recomendada |
| | Planificación de la radioterapia | Propuesta |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Autorizada |
| | Re-estadificación | Recomendada |
| | Seguimiento | Recomendada |
| | Recidiva | Autorizada |
| Cáncer de Mama | Diagnóstico | No Recomendada |
| | Estadaje | Autorizada |
| | Valoración Pronóstica | No Concluyente |
| | Planificación de la radioterapia | No Concluyente |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Recomendada |
| | Re-estadificación | Recomendada |
| | Seguimiento | No Concluyente |
| | Recidiva | Autorizada |
| Melanoma | Diagnóstico | No útil |
| | Estadaje | Autorizada |
| | Valoración Pronóstica | No Estudiada |
| | Planificación de la radioterapia | No Concluyente |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | No Concluyente |
| | Re-estadificación | Recomendada |
| | Seguimiento | Recomendada |
| | Recidiva | Autorizada |
| Cáncer de ovario | Diagnóstico | No Concluyente |
| | Estadaje | Propuesta |
| | Valoración Pronóstica | No Estudiada |
| | Planificación de la radioterapia | No útil |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Propuesta |
| | Re-estadificación | Recomendada |
| | Seguimiento | Propuesta |



| | | |
|--|---|------------------|
| | Recidiva | Autorizada |
| Cáncer de páncreas | Diagnóstico | Autorizada |
| | Estadía | Autorizada |
| | Valoración Pronóstica | No Concluyente |
| | Planificación de la radioterapia | Propuesta |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | No Concluyente |
| | Re-estadificación | No Concluyente |
| | Seguimiento | No Concluyente |
| | Recidiva | Autorizada |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas | Diagnóstico | No Recomendada* |
| | Estadía | Autorizada |
| | Valoración Pronóstica | Recomendada |
| | Planificación de la radioterapia | Recomendada |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Recomendada |
| | Re-estadificación | No Estudiada |
| | Seguimiento | Propuesta |
| | Recidiva | Autorizada |
| Cáncer de próstata | Diagnóstico | No útil |
| | Estadía | En Investigación |
| | Valoración Pronóstica | Recomendada |
| | Planificación de la radioterapia | No Estudiada |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | En Investigación |
| | Re-estadificación | En Investigación |
| | Seguimiento | No Estudiada |
| | Recidiva | Recomendada |
| Cáncer de riñón | Diagnóstico | No Recomendada |
| | Estadía | Propuesta |
| | Valoración Pronóstica | No Estudiada |
| | Planificación de la radioterapia | No Recomendada |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | No Concluyente |
| | Re-estadificación | Propuesta |
| | Seguimiento | No Recomendada |
| | Recidiva | Propuesta |
| Sarcomas | Diagnóstico | Recomendada |
| | Estadía | Recomendada |
| | Valoración Pronóstica | Recomendada |
| | Planificación de la radioterapia | No Concluyente |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Recomendada |
| | Re-estadificación | Propuesta |
| | Seguimiento | Propuesta |
| | Recidiva | Propuesta |
| Tumores primarios del SMC | Diagnóstico | Recomendada |
| | Estadía | No Recomendada |
| | Valoración Pronóstica | Recomendada |
| | Planificación de la radioterapia | Recomendada |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Propuesta |
| | Re-estadificación | En Investigación |
| | Seguimiento | Propuesta |
| | Recidiva | Autorizada |



| | | |
|----------------------------|---|--|
| Cáncer de testículo | Diagnóstico | No Concluyente |
| | Estadaje | Propuesta |
| | Valoración Pronóstica | Propuesta |
| | Planificación de la radioterapia | No Concluyente |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Propuesta |
| | Re-estadificación | Propuesta en seminomas |
| | Seguimiento | No Concluyente |
| | Recidiva | Propuesta en seminomas |
| Tumores de tiroides | Diagnóstico | No Recomendada |
| | Estadaje | Propuesta (salvo en carcinoma diferenciado) |
| | Valoración Pronóstica | Propuesta |
| | Planificación de la radioterapia | No Concluyente |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Propuesta |
| | Re-estadificación | Propuesta |
| | Seguimiento | Propuesta (solo en pacientes de alto riesgo) |
| | Recidiva | Autorizada |
| Cáncer de vejiga | Diagnóstico | No recomendada |
| | Estadaje | No Concluyente |
| | Valoración Pronóstica | No Estudiada |
| | Planificación de la radioterapia | No Estudiada |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | En Investigación |
| | Re-estadificación | Propuesta |
| | Seguimiento | Propuesta |
| | Recidiva | Propuesta |
| Cáncer de ovario | Diagnóstico | Propuesta |
| | Estadaje | Recomendada |
| | Valoración Pronóstica | No Estudiada |
| | Planificación de la radioterapia | Resultados No Concluyentes |
| | Monitorización de la respuesta al tratamiento | Resultados No Concluyentes |
| | Re-estadificación | Resultados No Concluyentes |
| | Seguimiento | Resultados No Concluyentes |
| | Recidiva | Propuesta |



La Guía de la Sociedad Nuclear de Medicina (SNM) publicada en el 2006 (6) generó pautas para el procedimiento de imágenes PET-CT y las respectivas indicaciones de uso del radiotrazador F-18 FDG. Se menciona que las imágenes F-18 FDG no son igualmente efectivas para su aplicación en todas las malignidades oncológicas, por lo que existen otros radiotrazadores (Ej.:¹¹C, ¹⁵O) de mayor efectividad. Sin embargo la mayoría de estos radiotrazadores no han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés). Por consiguiente, se recomienda la aplicación de imágenes F-18 FDG PET-CT para los siguientes escenarios oncológicos:

- a) Diferenciación de lesiones malignas benignas;
- b) Detección de un tumor primario desconocido cuando existe enfermedad metastásica como primer indicio de cáncer o cuando el paciente presenta síndrome paraneoplásico;
- c) Malignidades conocidas de diverso estadiaje;
- d) Monitorización del efecto de la terapia en malignidades conocidas;
- e) Determinar si anomalías residuales detectadas en exámenes físicos o en otros estudios de imagen postratamiento representan un tumor o fibrosis postratamiento o necrosis;
- f) Detección de recurrencia de tumor, especialmente en presencia de niveles elevados de marcadores tumorales;
- g) Selección de región tumoral con alta probabilidad de generar información diagnóstica para biopsia;
- h) Guía de planeamiento de terapia de radiación;

La Guía de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (ENAM) del año 2009 (7) recomienda el uso del F-18 FDG en la toma de imágenes cerebrales para el diagnóstico temprano y diferencial de pacientes con condiciones neuro-oncológicas. Solo está contraindicado su uso en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia (deben interrumpir la lactancia durante 24 horas en caso de una toma PET). La guía no hace mención acerca de evidencia de sensibilidad y especificidad del F-18 FDG PET.

C. REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas.

D. ESTUDIOS PRIMARIOS

A continuación se describen los dos estudios de mejor calidad metodológica considerados por la evaluación de tecnología de la FDA, mencionada anteriormente y que responden a su vez a la pregunta de nuestro interés.

Lowe et al. 1998 (9) realizaron un estudio prospectivo multicéntrico cuyo objetivo fue evaluar la sensibilidad y especificidad de las imágenes 18-FDG PET para el diagnóstico de nódulos pulmonares solitarios. La población evaluada incluyó la data de 89 pacientes con nódulos entre 0.7cm y 4.0cm de tamaño. La intervención consistió en una inyección intravenosa de 370 MBq de 18-FDG después de un ayuno mínimo de 4 horas, seguido por la tomografía 55 a 65 minutos posteriores a la administración de 18-FDG.

Como desenlaces principales se consideró la interpretación visual de la imagen PET (positiva o negativa para malignidad) por tres médicos nucleares además del valor de absorción estandarizado (SUV por sus siglas en inglés), histología a través de cirugía o biopsia transtorácica por aspiración con aguja. Los resultados revelaron una sensibilidad del 98% (59/60 pacientes), y una especificidad del 69% (20/29 pacientes) para la interpretación de imágenes. Para el valor SUV la sensibilidad fue del 92% (55/60) y especificidad del 90% (26/29). No se reportaron eventos adversos con respecto a la seguridad del compuesto.

Carr et al. 1998 evaluaron a 50 pacientes con el objetivo de determinar si la absorción incrementada de médula de 18-FDG PET observada en pacientes con linfoma Hodgkin's y no-Hodgkin's durante los exámenes PET es representativa del grado de enfermedad de médula. Se administró una inyección vía intravenosa de 350 MBq de 18-FDG, previo ayuno de 6 horas, con lo que se procedió al examen PET 30 a 45 minutos posteriores a la inyección. El desenlace principal fueron los aspirados de médula y las imágenes 18-FDG PET.

Los resultados mostraron una sensibilidad del 81% (13/16) y especificidad del 76% (26/34) para la detección de compromiso de médula ósea en pacientes con linfoma usando biopsia de médula ósea unilateral como gold estándar. No se reportaron eventos adversos con respecto a la seguridad del compuesto.



V. DISCUSIÓN

Las guías de práctica clínica encontradas, **MUFACE-PET-TC 2011**, **SNM 2006** y la **ENAM 2009**, recomiendan el uso del radiotrazador F-18 FDG para las imágenes PET-CT en el diagnóstico, estadiaje y respuesta a tratamiento de diversas patologías oncológicas. Estas guías califican al F-18 FDG como un compuesto seguro y libre de eventos adversos, contraindicando su uso únicamente para casos de mujeres embarazadas, lactantes y pacientes con niveles de glucosa anormales. No obstante, la guía **MUFACE-PET-TC 2011** menciona que para ciertas patologías e indicaciones oncológicas, no existe suficiente evidencia científica para emitir una recomendación del uso del F-18 FDG para imágenes PET-CT (Ver Tabla 1).

Los resultados de los estudios primarios encontrados respaldan el perfil de sensibilidad y especificidad moderada a alta del radiotrazador F-18 FDG en imágenes de tomografías por emisión de positrones, lo cual responde al desenlace de interés de nuestra pregunta PICO. Sin embargo, resalta de la evidencia encontrada en esta evaluación de tecnología que existe variabilidad entre los resultados de los estudios, encontrándose valores que oscilan de 50% a 100% respecto a la sensibilidad, y de 69% a 94% respecto a la especificidad, para una misma patología.

Cabe mencionar, que la evidencia encontrada corresponde mayormente a respuestas postratamiento, mientras que la evidencia con respecto a la validez de F-18 FDG PET-CT como prueba diagnóstica es muy escasa.

A pesar de la variabilidad y heterogeneidad de la metodología y resultados de los estudios encontrados, el radiotrazador F-18 FDG es un compuesto ampliamente usado a nivel mundial y recomendado por las guías de práctica clínica de manejo de cáncer de diversas instituciones internacionales.



VI. CONCLUSIONES

- Las imágenes PET o Tomografías de Emisión de Positrones son técnicas de diagnóstico por imágenes no invasivas de la medicina nuclear, las cuales usan compuestos llamados radiotrazadores para la generación de imágenes.
- El radiotrazador emisor de positrones F-18 Fluorodexosiglucosa es un análogo de la glucosa, el cual permite identificar tejidos malignos y benignos en el área evaluada, ya que una glicólisis acelerada o menor capacidad de producir energía aeróbicamente son características de células malignas (cancerígenas).
- La caracterización bioquímica y biológica de los tejidos, ofrece al médico tratante un tipo de información fundamentalmente diferente que la provista por las imágenes anatómicas, por lo que las guías de práctica clínica a nivel internacional recomiendan actualmente el uso del radiotrazador tanto para fines de estadiaje como de seguimiento y respuesta al tratamiento oportunos.
- El uso del radiotrazador de medicina nuclear Fluor 18 Fluorodexosiglucosa (F-18 FDG) en tomografías de emisión de positrones (PET) para el diagnóstico, estadiaje, y respuesta al tratamiento en enfermedades oncológicas, está recomendado en guías de práctica clínicas internacionales. Sin embargo, es interesante notar que la evidencia científica de sensibilidad y especificidad que respalda dichas recomendaciones es escasa y variable para muchas de las patologías oncológicas. No obstante ello, esta tecnología imagenológica es ampliamente usada en oncología, especialmente para evaluar la respuesta a tratamiento. Cabe resaltar, que la evidencia revisada es consistente respecto a la seguridad del F-18 FDG.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, aprueba el uso de F 18 Fluorodexosiglucosa como radiotrazador para la realización de PET-CT en el manejo oncológico según las condiciones especificadas en el Anexo N°1.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el radiotrazador se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, un informe mensual consolidado de todas las atenciones realizadas, precisando el resultado positivo o negativo para actividad metabólica detectada mediante la prueba.

Desenlaces Clínicos

- Confirmación diagnóstica, estadiaje, evolución de patología oncológica y respuesta al tratamiento

Plantilla de Informe Mensual consolidado

Mes: _____

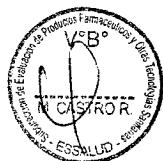


| Diagnóstico | Numero de Resultados positivos (+) | Numero de Resultados negativos (-) |
|-------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |



VIII. ABREVIATURAS

| | |
|-----------|--|
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CT | Tomografía Computarizada |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. |
| F- 18 FDG | Fluor-18-Fluorodexosiglucosa |
| FDA | Administración de Drogas y Alimentos |
| PET | Tomografía de Emisión de Positrones |
| PET-CT | Positron Emission Tomography computerized scan |
| NGC | National Guidelines Clearinghouse |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NSCLC | Cáncer de Pulmón de células microcíticas |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SUV | Valor de captación estandarizado |



IX. GLOSARIO¹

AUTORIZADA: Autorizada por la ficha técnica del radiofármaco (Autorizada por la AEMPS).

DIAGNÓSTICO: Detección del tumor primario antes de confirmar la enfermedad y previo a cualquier tratamiento. Incluye la caracterización de masa, diagnóstico de benignidad o malignidad, biopsia guiada por PET y detección de tumor de origen desconocido.

EN INVESTIGACIÓN: Aquellas indicaciones en las haya constancia de que la PET-TC se encuentra aún en fase de investigación.

ESTADIFICACIÓN: Evaluación de la extensión de la enfermedad antes de iniciar cualquier tratamiento.

VALORACIÓN PRONÓSTICA: Utilidad de la intensidad de la actividad metabólica en relación al grado de agresividad o malignidad del tumor.

PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA: Delimitación del volumen “blanco” y decisión de la dosis a administrar.

MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO: Evaluación de la respuesta morfológica o metabólica durante o inmediatamente después de finalizar el tratamiento.

NO ESTUDIADA: Aquellas situaciones para las que tras la revisión realizada no se hayan encontrado estudios. El término **RECOMENDADA** recogido en esta columna de **SITUACIÓN** es un término orientado a la gestión de la prescripción y aunque inspirado en los niveles de evidencia científica y en los grados de recomendación establecidos por las distintas clasificaciones de la misma (Oxford, SIGN, NICE, etc.), no debe entenderse que siempre en las **FUENTES** se haya formulado de manera explícita un grado de recomendación, siendo exclusivamente su objetivo el clasificar de manera homogénea las conclusiones de los distintos informes, revisiones sistemáticas y guías.

NO RECOMENDADA: Indicaciones potenciales de la PET-TC no autorizadas en las que se ha demostrado que ésta aporta menos información que otras pruebas diagnósticas y/o su información no modifica el manejo clínico del paciente.

NO ÚTIL: Indicaciones, si existieran, en las que ha quedado suficientemente probada la falta de utilidad diagnóstica de la PET con 18F-FDG.

¹ Términos y definiciones tomadas de la Guía PET-TC MUFACE (1) con respecto a las indicaciones a estudiar y situación de recomendación para cada tipo de tumor.

PROPUESTA: Se han clasificado como propuestas las indicaciones que se encuentren en una de estas dos situaciones:

- Indicaciones de la PET-TC no autorizadas en la ficha técnica del fármaco cuya utilización haya sido aconsejada por Sociedades Científicas o Guías Clínicas.
- Indicaciones de la PET-TC no autorizadas en la ficha técnica del fármaco cuya utilización haya sido recomendada por Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Españolas o Extranjeras o Guías de Práctica Clínica acreditadas pero añadiendo otros criterios o requisitos para su realización. En el caso en que la propuesta de utilización tenga su origen en algún tipo de estudio reseñado en el apartado anterior podría clasificarse como RECOMENDADA.

RE-ESTADIFICACIÓN: Evaluación de la extensión de la enfermedad después de la terapia inicial o cuando ha sido confirmada la recurrencia. En esta indicación se incluiría la evaluación de masas residuales (masas persistentes después de cualquier tratamiento).

RECOMENDADO: Indicaciones de la PET-TC no autorizadas en la ficha técnica del radiofármaco en las que en algún informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Españolas o Extranjeras, Revisiones Sistemáticas, Meta-análisis o Guías de Práctica Clínica acreditadas se haya determinado que en los estudios revisados se han obtenido resultados concluyentes que recomienden su utilización.

RESULTADOS NO CONCLUYENTES: Indicaciones potenciales de la PET-TC o indicaciones no autorizadas en las que los resultados no son concluyentes.

SEGUIMIENTO: Vigilancia de la aparición de la enfermedad en ausencia de evidencia clínica, bioquímica o radiológica de recurrencia.

SOSPECHA DE RECIDIVA O RECURRENCIA: Valoración de reaparición de la enfermedad después de su completa desaparición con tratamiento, ante sospecha clínica, radiológica o bioquímica de recidiva, o por elevación de marcadores tumorales.



X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mutualidad General de Funcionario Civiles del Estado. Guia PET-TC. Protocolo de Prescripción. *MUFACE*. 2011.
2. Boellaard, Ronald, y otros. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines. *Europeana Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009.
3. RxList. *The Internet Drug Index*. [En línea] [Citado el: 15 de Octubre de 2015.] <http://www.rxlist.com/fludeoxyglucose-drug.htm>.
4. US Food and Drug Administration. Drugs. *Review of F-18 Fluoro-2-Deoxyglucose (F-18 FDG) Positron Emission Tomography in the Evaluation of Malignancy – August 4,1999*. [En línea] 2010. [Citado el: 15 de Octubre de 2015.] <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm182668.htm>.
5. Dietlein, M, y otros. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1997, Vol. 24, págs. 1342-48.
6. Delbeke, D, y otros. Procedure Guideline for Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006, Vol. 47, 5.
7. Varrone, Andrea, y otros. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]-FDG, version 2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*.
8. Jamar, Francois, y otros. EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection. *Inflammation and Infection*. 2013, Vol. 54, 4.
9. Lowe, V J, y otros. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *Journal of Clinical Oncology*. 16, 1998, págs. 1075-1084.
10. Hicks, Rodney. Role of 18F- FDG PET in Assessment of Response in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009, Vol. 50, págs. 31S-42S.
11. Nuclear medicine and radiopharmaceuticals. *Radiology*. Junio de 2014, Vol. 56, S1, págs. 29-37.
12. Roldán-Valadez, Ernesto, y otros. Conceptos básicos del 18F-FDG PET/CT Definición y variantes normales. *Gaceta Médica de México*. 2008, Vol. 144, 2.
13. Massardo, Sierralta P, y otros. Distribución biológica del 18F-Fluorodeoxiglucosa utilizando 18F producido en reactor. *Nucleoténica*. 2002, 36.
14. US Food and Drug Administration. Drugs: Review of F-18 Fluoro-2-Deoxyglucose (F-18 FDG) Positron Emission Tomography in the Evaluation of Malignancy – August 4,1999. [En línea] 2010. [Citado el: 30 de Septiembre de 2015.] <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/ucm182668.htm>



XI. ANEXOS

ANEXO N° 1

Especificar las condiciones de interés a tener en cuenta en la autorización de expedientes referidos.

| | |
|---|--|
| Diagnóstico / condición de salud | <p>Todo tipo de paciente con diagnóstico o presunción diagnóstica oncológica en el que se requiera hacer evaluación diagnóstica y seguimiento oncológico metabólico, debidamente sustentado por el médico nuclear:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación diagnóstica inicial oncológica (diagnóstico y estadiaje) - Evaluación de seguimiento oncológico (reestadiaje sospecha recurrencia, evaluación de respuesta a tratamiento, seguimiento de enfermedad, planificación de radioterapia). <p><i>*Los Anexo N° 1, N° 2 y Anexo N° 3 deben ser elaborados por el Servicio de Medicina Nuclear.</i></p> |
| Grupo Etario | Todos los grupos etarios |
| Estado general del paciente | Sin limitaciones |
| Datos clínicos para la solicitud | Solicitud de estudio PET/CT e informe médico firmado por el médico asistente tratante, adjuntando exámenes auxiliares que sustenten el diagnóstico o presunción diagnóstica. |
| Otros exámenes auxiliares | De acuerdo al diagnóstico o presunción diagnóstica |
| Resultados a esperar | <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación diagnóstica, estadiaje, evolución de patología oncológica y respuesta al tratamiento |

