



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Tomografía por emisión de positrones (PET) en cáncer de mama

**Positron Emission Tomography (PET) scan in breast
cancer**

Informe de Respuesta Rápida N°332

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

Marzo de 2013

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

Dra. Natalie Soto
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dr. Demián Glujovsky
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° 332

Tomografía por emisión de positrones (PET) en cáncer de mama.

Fecha de realización: Marzo 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:

Soto N, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. *Tomografía para la emisión de positrones (PET) en cáncer de mama*. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 332, Buenos Aires, Argentina. Marzo de 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN**Tomografía por emisión de positrones (PET) en cáncer de mama****Introducción**

El cáncer de mama es la patología oncológica más frecuente en mujeres, y se estima que en Argentina se diagnosticaron más de 19.000 casos nuevos en el 2012, y más de 150.000 en América Latina y el Caribe, ocupando los primeros lugares en mortalidad en mujeres en todo el mundo.

La tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés “*Positron Emission Tomography*”) es propuesta como un método no invasivo que podría ser útil para la evaluación de metástasis loco-regionales y a distancia, para la evaluación pronóstica del tratamiento neoadyuvante y para el diagnóstico de recurrencias.

Tecnología

La PET es un método de imágenes de Medicina Nuclear que informa acerca de la funcionalidad de los tejidos. Para ello, se administra al paciente una molécula marcada con un isótopo emisor de positrones (generalmente 18-FDG) y se obtienen imágenes de su distribución en el organismo. Las lesiones malignas tienen mayor actividad metabólica y mayor captación de 18-FDG. Los nuevos equipos fusionan la PET con Tomografía Computada (TC) (PET-TC), obteniendo así imágenes con información anatómica y funcional.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, utilidad diagnóstica y pronóstica, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de PET en el cáncer de mama.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo MEDLINE, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

Se incluyeron 8 revisiones sistemáticas, 9 GPC, tres documentos de ETS, cinco series de casos y de financiadores de salud.

Estadificación axilar pre-quirúrgica

En una RS de 7 estudios y 862 pacientes, el PET presentó baja sensibilidad en comparación con el ganglio centinela y linfadenectomía (56%, IC95% 44-67 para PET-TC y 66%, IC 95% 50-79 para PET). Las GPC y documentos de ETS relevados coinciden en no recomendar PET

para esta indicación.

Diagnóstico de metástasis a distancia

Se identificaron 3 RS, 2 de las cuales incluyeron metanálisis. Se observó que PET y PET-TC presentan altas tasas de sensibilidad (mayores al 96%) y especificidad (mayores al 95%). Sin embargo, las GPC y documentos de ETS relevados coinciden en no utilizar PET de rutina, aunque algunas contemplan su uso en casos seleccionados (por ejemplo, cuando los métodos convencionales no son concluyentes).

Predicción de respuesta histopatológica al tratamiento neoadyuvante

En las 3 RS identificadas, cuando se utilizó PET para predecir la respuesta histopatológica al tratamiento neoadyuvante pre-quirúrgico, se observó una adecuada sensibilidad (entre un 80% y un 84%) con niveles de especificidad más bajos (entre 66% y 79%). Esta indicación no es mencionada en las GPC y existe una gran variabilidad entre los financiadores en cuanto a su cobertura.

Monitoreo de respuesta al tratamiento en cáncer de mama metastásico.

Sólo se identificaron cuatro series de casos, de menos de 50 pacientes. Las GPC recomiendan en contra la utilización rutinaria de PET para monitoreo del tratamiento en cáncer de mama metastásico. Sin embargo, la mayoría de los financiadores proveen cobertura para esta indicación.

Diagnóstico en pacientes con sospecha de recurrencia

En una revisión sistemática se observó que la PET utilizada en pacientes con sospecha de recidiva por aumento de marcadores tumorales, y en comparación con el seguimiento estándar (clínico, de imágenes o anátomo-patológico), presentó una sensibilidad de 87,8% y una especificidad de 69,3%.

Las GPC guías de práctica clínica y documentos de ETS relevados coinciden en considerar la PET-TC en casos de dudas o sospecha de recidiva loco-regional o sistémica.

La mayoría de los financiadores de salud consultados coinciden en restringir el uso de PET a indicaciones específicas, que varían entre los financiadores (por ejemplo: detección de metástasis a distancia, sospecha de recurrencias y monitoreo de respuesta al tratamiento en estadio IV). Generalmente lo consideran complementario a otras técnicas existentes. No suele darse cobertura para la estadificación axilar ni para el diagnóstico inicial de cáncer de mama.

Los costos oscilan entre AR\$4.300 y AR\$10.600 (pesos argentinos enero/2014), equivalentes a U\$530- U\$1.320 (dólares estadounidenses enero/2014).

Conclusiones

La calidad de la evidencia es buena, y proviene principalmente de revisiones sistemáticas. En la actualidad no existe una indicación clara para el uso de PET en pacientes con cáncer de mama, en forma rutinaria.

Algunas GPC recomiendan su uso en casos seleccionados, mientras que otros no consideran su uso en ningún caso.

Existe consenso de que la PET no está recomendada para la estadificación axilar ni para el diagnóstico inicial de cáncer de mama.

La utilización de PET en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, en la detección de metástasis a distancia y de recurrencias y en el seguimiento en cáncer avanzado es controvertida. En estos escenarios no se recomienda el uso de PET en forma rutinaria. Sin embargo, debido al buen perfil diagnóstico, algunas guías consideran su uso cuando existen imágenes sospechosas que no han podido aclararse con los estudios convencionales.

Aún debe evaluarse la utilización de PET en estudios de diseño prospectivo, evaluando su impacto en resultados clínicamente más relevantes tales como sobrevida global.

ABSTRACT**Positron emission tomography (PET) scan in breast cancer****Introduction**

Breast cancer is the most common malignancy in women and it is estimated that over 19,000 new cases were diagnosed in Argentina in 2012 and more than 150,000 in Latin America and the Caribbean, taking the top positions in female mortality worldwide.

Positron Emission Tomography (PET) is proposed as a non invasive method that might be useful to assess local regional and distant metastases, to prognostically assess neoadjuvant therapy and to diagnose recurrences.

Technology

PET scan is a Nuclear Medicine imaging technique that describes how tissues work. In this sense, the patient receives a molecule marked with a positron emitting isotope (generally, 18-FDG) and images about its distribution in the body are obtained. Malignant lesions show a higher metabolic activity and a higher 18-FDG uptake. New equipments merge PET scan with Computed Tomography (CT) (PET-CT), thus obtaining images with anatomical and functional information.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, diagnostic and prognostic usefulness, safety and coverage related issues regarding the use of PET in breast cancer.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (including MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SRs); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments (HTAs) and economic evaluations; clinical practice guidelines (GCPs) and coverage policies (CP) of other health systems when available.

Results

Eight systematic reviews, 9 clinical practice guidelines (GCPs), three HTAs, five case series and coverage policies from 11 health sponsors were included.

Pre-surgical Axillary Staging

In one SR prepared with 7 studies and 862 patients, PET scan showed low sensitivity when compared with the sentinel node and lymphadenectomy (56%, 95%CI, 44-67 for PET-CT scan and 66%, 95%CI 50-79 for PET scan). The CPGs and the HTAs consulted agree with not recommending PET scan for this indication.

Distant Metastasis Diagnosis

Three SRs were identified, 2 of them included a meta-analysis. PET scan and PET-CT scan presented high rates of sensitivity (above 96%) and specificity (above 95%). However, the CPGs and the HTAs consulted agree against the use of PET scan routinely, although they consider its

use in selected cases (e.g., when conventional methods are non conclusive).

Prediction of Histopathological Response to Neoadjuvant Therapy

In the 3 SRs identified, when PET scan was used to predict the histopathological response to pre-surgical neoadjuvant therapy, a good sensitivity (80%-84%) with lower specificity levels (66%-79%) was observed. This indication is not mentioned in the GCPs and there is a wide variability among the health sponsors in terms of coverage.

Monitoring Treatment Response in Metastatic Breast Cancer

Only four case series were identified, with less than 50 patients. GCPs recommend against the routine use of PET scan to monitor metastatic breast cancer treatment. However, most health sponsors cover this indication.

Diagnosis in Patients with Suspected Recurrence

One systematic review showed that PET scan used in patients with suspected relapse due to increase in tumor markers, and when compared with standard follow up (clinical, imaging or pathological anatomy), presented a 87.8% sensitivity and a 69.3% specificity.

CPGs and HTAs consulted agree with considering PET-CT scan in cases of doubtful or suspected local regional or systemic relapse.

Most health sponsors consulted agree with limiting the use of PET scan to specific indications, which differ among health sponsors (e.g., detection of distant metastasis, suspected recurrences and monitoring treatment response at Stage IV). Generally, they consider it supplementary to other existing techniques. It is not usually covered in axillary staging or initial diagnosis of breast cancer. Its costs range from AR\$4,300-AR\$10,600 (Argentine pesos, January 2014) approximately U\$530-U\$1,320 (US dollars, January 2014).

Conclusions

The quality of the evidence is good and mainly comes from systematic reviews. At present, there is no clear indication for the use of PET scan in patients with breast cancer, as routine. Some CPGs recommend its use in selected cases, while others do not consider its use at all.

There is a consensus that PET scan is not recommended for axillary staging or initial diagnosis of breast cancer.

The use of PET scan in assessing response to neoadjuvant therapy, detection of distant metastasis and recurrences, and in advanced cancer follow up is controversial. In these scenarios, the use of PET scan is not recommended as routine. However, due to the lack of a good diagnostic profile, some guidelines consider its use when suspected images could not be described by conventional methods.

Still, the use of PET scan has to be assessed in prospective design studies assessing its impact on the most clinically relevant results, such as overall survival.

RESUMO

Tomografia por emissão de pósitrons (PET) para câncer de mama

Introdução

O câncer de mama é a patologia mais frequente nas mulheres, estima-se que na Argentina se diagnosticaram mais de 19.000 novos casos em 2012, e mais de 150.000 na América Latina e caribe, ocupando os primeiros lugares em mortalidade em mulheres em todo o mundo.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês: *Positron Emission Tomography*) é proposta como um método não invasivo que poderia ser útil para a avaliação de metástase loco-regional e à distância, para a avaliação prognóstica do tratamento neoadjuvante e para o diagnóstico de recorrências.

Tecnologia

A PET é um método de imagens de medicina nuclear que informa sobre a funcionalidade dos tecidos. Para isso, administra-se ao paciente uma molécula marcada com um isótopo emissor de pósitrons (geralmente 18-FGG) e obtêm-se imagens de sua distribuição no organismo.

As lesões malignas têm maior atividade metabólica e maior captação do 18-FDG. Os novos equipamentos fusionam a PET com a Tomografia Computadorizada (TC) (PET-TC), obtendo assim imagens com informação anátomo-funcional.

Objetivo

Avaliar a evidencia disponível sobre a eficácia, utilidade diagnóstica e prognóstica, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso da PET na câncer de mama.

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 (RS), ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e econômicas, guias de prática clínica (GPC) e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde quando disponíveis.

Resultados

Incluíram-se 8 revisões sistemáticas, 9 GPC, três documentos de ATS, cinco séries de casos e documentos de financiadores de saúde.

Estadificação axilar pré-cirúrgica

Numa RS de 7 estudos e 862 pacientes, a PET apresentou baixa sensibilidade na comparação com o gânglio sentinela e linfadenectomia (56%, IC95% 44 a 67 para PET-TC e 66%, IC95% 50 a 79 para PET. Os GPC e documentos de ATS relevados coincidem em não recomendar PET para esta indicação.

Diagnóstico de metástase à distância

Identificaram-se 3 RS, duas das quais incluíram meta-análise. Observou-se que PET e PET-TC apresentam altas taxas de sensibilidade (maiores a 96%) e especificidade (maiores a 95%). Porém, os GPC e documentos de ATS relevados coincidem em não utilizar PET de rotina, ainda que alguns contemplam seu uso em casos selecionados (por exemplo, quando os métodos convencionais não são conclusivos).

Predição de resposta histopatológica ao tratamento neoadjuvante

Nas 3 RS identificadas, quando utilizou-se PET para prever a resposta histopatológica ao tratamento neoadjuvante pré-cirúrgico, observou-se uma adequada sensibilidade (entre 80% e 84%) com níveis de especificidade mais baixos (entre 66% e 79%). Esta indicação não é mencionada nos GPC e existe uma grande variabilidade entre os financiadores quanto a sua cobertura.

Monitorização de resposta ao tratamento do câncer de mama metastático.

Somente se identificaram quatro séries de casos, de menos de 50 pacientes. Os GPC são contrários à utilização rotineira da PET para monitorizar o tratamento do câncer de mama metastático. Porém, a maioria dos financiadores prove cobertura para esta indicação.

Diagnóstico em pacientes com suspeita de recorrência

Numa RS observou-se que a PET quando utilizada em pacientes com suspeita de recidiva por aumento de marcadores tumorais e em comparação com o seguimento standard (clínico, de imagens ou anatomopatológico), apresentou uma sensibilidade de 87,8% e uma especificidade de 69,3%.

Os GPC e documentos de ATS relevados coincidem em considerar a PET-TC em casos de dúvidas ou suspeita de recidiva loco-regional ou sistêmica.

A maioria dos financiadores de saúde consultados coincidem em restringir o uso da PET à indicações específicas, que variam entre os financiadores (por exemplo, detecção de metástase à distância, suspeita de recorrência e monitorização de resposta ao tratamento em estágio IV). Geralmente a consideram complementar à outras técnicas existentes. Não se costuma dar cobertura para a estadição axilar nem para o diagnóstico inicial de câncer de mama.

Os custos oscilam entre AR\$ 4.300 e AR\$ 10.600 (pesos argentinos janeiro/2014) equivalentes a US\$ 530 – US\$ 1.320 (dólares estadunidenses janeiro/2014).

Conclusões

A qualidade da evidencia é boa e provem principalmente de revisões sistemáticas. Atualmente não existe uma indicação clara para o uso da PET em pacientes com câncer de mama, de forma rotineira. Alguns GPC recomendem seu uso em casos selecionados, enquanto outros não consideram seu uso em nenhum caso.

Existe consenso de que a PET não está recomendada para a estadição axilar nem para o

diagnóstico inicial de câncer de mama.

A utilização da PET na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante, na detecção de metástase à distância, de recorrências e no seguimento no câncer avançado é controvertida. Nesses cenários não se recomenda o uso da PET de forma rotineira. Porém, devido ao bom perfil diagnóstico, alguns guias consideram seu uso quando existem imagens suspeitas que não puderam ser esclarecidas com os estudos convencionais.

Ainda deve avaliar-se a utilização da PET em estudos de desenho prospectivo, avaliando seu impacto em resultados clinicamente mais relevantes tais como sobrevida global.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El cáncer de mama es la patología oncológica más frecuente en mujeres, y se estima que en Argentina se diagnosticaron más de 19.000 casos nuevos en el 2012, y más de 150.000 casos nuevos para América Latina y el Caribe, ocupando los primeros lugares en mortalidad en mujeres en todo el mundo.¹

Habitualmente se realizan controles mamarios con mamografía para el tamizaje y diagnóstico temprano de esta enfermedad. Una vez diagnosticado el cáncer, se estadifica, detectando la extensión de la enfermedad a nivel loco-regional (principalmente en los ganglios axilares) y a distancia (siendo más frecuentes las metástasis óseas, pulmonares y hepáticas). En el caso de las metástasis axilares, la estadificación se puede realizar por linfadenectomía, o bien se puede utilizar la técnica del ganglio centinela, identificando el primer ganglio que debería estar afectado. Para realizar el estudio de las metástasis a distancia, se utilizan diversas técnicas como la radiografía de tórax, tomografía computada, ecografía abdominal, resonancia magnética y centellograma ósea. Además, para el seguimiento y evaluación de recurrencia, se solicitan marcadores tumorales séricos que, cuando aumentan, indican que podría existir una recidiva.

Como las células tumorales tienen aumentado el metabolismo de la glucosa, en los últimos años se ha propuesto la utilización de tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés "*Positron Emission Tomography*") para esta patología. Además, en muchos casos, se propone también su asociación con la tomografía computada, para obtener imágenes con información anatómica y funcional. Treglia y col publicaron en 2012 un revisión sistemática sobre PET en pacientes con sospecha de diagnóstico de cáncer, encontrando que en 30 de 32 pacientes el tumor fue bien visualizado, correlacionando la captación de C-colina con el grado tumoral, mostrando que el método era reproducible y que la captación de F-fluorotimidina se correlacionaba con los tumores con receptores de estrógenos positivos.²

La PET es propuesta como un método no invasivo que podría ser útil en diversos escenarios clínicos de las pacientes con cáncer de mama. Se propone principalmente para la evaluación de ganglios linfáticos y de metástasis a distancia, para el diagnóstico de recurrencias, y para el seguimiento y pronóstico de esta neoplasia.

En la actualidad, el PET/TC no suele utilizarse como único test de evaluación de metástasis loco-regionales, pero es utilizado frecuentemente en la detección de metástasis óseas, hepáticas y pulmonares, principalmente en cáncer de mama en estadios II o III (no suele utilizarse en estadios tempranos, principalmente por la alta tasa de falsos positivos que presentaría, aun cuando la combinación de PET y TC reduciría los falsos positivos que cada

una de estas técnicas posee individualmente). Por otro lado, la utilización de PET a partir de la presencia de marcadores positivos es controvertida debido a que en muchos casos existe una aparición tardía de los marcadores en la recurrencia, retrasando la evaluación de la enfermedad.³ Y el diagnóstico temprano de una recurrencia puede mejorar el pronóstico permitiendo un tratamiento más adecuado lo antes posible. Por último, en la práctica clínica, las imágenes no sólo permiten visualizar las lesiones tumorales, sino también evaluar la extensión para estadificarlo o re-estadificarlo, y para hacer un seguimiento de la respuesta terapéutica. Sin embargo, el PET no se propone para el diagnóstico de la enfermedad ni para el seguimiento post-tratamiento.⁴⁻⁸

2. LA TECNOLOGÍA

La tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *“Positron Emission Tomography”*) es un método de imágenes de Medicina Nuclear que permite obtener información acerca de la funcionalidad de los tejidos en forma tridimensional. Para ello, se administra al paciente una molécula marcada con un isótopo emisor de positrones (generalmente 18-FDG) y se obtienen imágenes de su distribución espacial en el organismo. Las lesiones malignas tienen un incremento en la actividad metabólica, presentando mayor captación de 18 FDG.⁷⁻⁸

Para obtener la imagen una cámara de positrones produce imágenes tomográficas transversales de 5-6 mm, las cuales se obtienen de las sustancias radioactivas trazadoras que emiten positrones. Los positrones emitidos por los radionucleídos son atraídos por el electrón, para destruirse ambos. En cada destrucción del positrón-electrón se generan dos fotones gamma en la misma dirección pero en sentidos opuestos que son captados por la cámara PET, generando la imagen.

La dosis total de radioactividad es similar a una tomografía computada (TC).

Los nuevos equipos fusionan la PET con Tomografía Computada (PET-TC), obteniendo así imágenes con información anatómica y funcional.

Si bien los estudios comparativos entre PET y PET-TC son escasos, hay consenso en extrapolar los hallazgos de PET a PET-TC (esta técnica sería al menos tan o más precisa que la PET convencional), convirtiéndose en la actualidad prácticamente en la nueva técnica estándar, especialmente en los países desarrollados.

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de PET en cáncer de mama.

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: (Positron-Emission Tomography[Mesh] OR Positron-Emission[tiab] OR Emission Tomograph*[tiab] OR PET[tiab]) AND “breast cancer”

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, cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Se incluyeron 8 revisiones sistemáticas, 9 guías de práctica clínica, tres documentos de ETS, cinco series de casos y las políticas de cobertura de 11 financiadores de salud.

Estadificación axilar pre-quirúrgica

Cooper y cols publicaron una revisión sistemática en 2011 sobre el uso de PET y resonancia magnética en la evaluación axilar de pacientes con cáncer de mama temprano.⁹ De los 7 estudios que evaluaron PET/TC (n=862), la sensibilidad fue del 56% (IC 95% 44%-67%) con una especificidad del 96% (IC 95% 90%-99%). De los 19 estudios (n=1729) que evaluaron solo PET, la sensibilidad fue del 66% (IC 95% 50%-79%) y la especificidad del 93% (IC 95% 89%-96%).

An y cols publicaron en el 2013 un estudio de corte transversal del año 2013 evaluó las capacidades de diagnósticos de la PET/TC comparadas con las de la ecografía y la resonancia magnética (RMN) para la estadificación ganglionar axilar en pacientes con cáncer de mama en 215 mujeres. Se tomó la evaluación histopatológica como el estándar de referencia.¹⁰ En total, 132 pacientes (61,4%) tenían metástasis ganglionar axilar. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión para la detección de metástasis de

ganglios linfáticos axilares fueron 72,3%, 77,3%, 66,7%, 81,6%, 75,3% por ecografía, 67,5%, 78,0%, 65,9%, 79,2%, 74,0% por resonancia magnética y 62,7%, 88,6%, 77,6%, 79,1%, 78,6% para PET 18F-FDG/CT respectivamente. No se detectaron diferencias significativas en las características operativas entre las distintas modalidades de imágenes.

Diagnóstico de metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama

En 2012, Brennan y cols. publicaron una revisión sistemática sobre la utilización de imágenes en el diagnóstico de metástasis a distancia en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de mama. Incluyeron 22 estudios (14824 pacientes)¹¹ La mediana de sensibilidad y especificidad del PET fueron del 100% y 96,5% respectivamente, mientras que para el PET-TC fueron 100% y 98,1% respectivamente (mientras que los estudios convencionales combinados tuvieron una mediana de sensibilidad del 78% y de especificidad del 91,4%). Cabe remarcar que existen limitaciones al interpretar estos resultados debido a la heterogeneidad entre los test de referencia utilizados, que dificulta la agrupación de los resultados y que podría conducir a interpretaciones inadecuadas, principalmente a una mayor proporción de falsos negativos.

En un meta-análisis publicado por Xu y cols. en el año 2012, se estudiaron las características operativas del PET/TC corporal total para la detección de metástasis y otros cánceres primarios a distancia en pacientes con diversas neoplasias malignas. Se incluyeron 41 estudios (4.305 pacientes) en los que se utilizó la herramienta QUADAS para evaluación de calidad de estudios diagnósticos. Tomando un puntaje de 12 como nivel de referencia, 56,1% de los estudios fueron considerados de alta calidad. La sensibilidad y especificidad tomando los 41 estudios fue de 93% (IC95% 88%-96%) y 96% (IC95% 95%-96%) respectivamente. Mientras que en el análisis de subgrupos, la sensibilidad y especificidad, el LR positivo y el LR negativo en pacientes con cáncer de mama (5 estudios con 547 pacientes) fueron 97% (IC95% 93%-99%), 95% (IC95% 90%-97%), 18,5 (IC95% 10,0-34,1), y 0,03 (IC95% 0,01-0,07), respectivamente. El área bajo la curva global de todos los estudios fue de 0,97 (IC95% 0,95-0,98). En esta RS, 7 estudios compararon estas técnicas diagnósticas con estudios por imágenes convencionales. En estos, los estudios convencionales presentaron una sensibilidad, especificidad, LR positivo y LR negativo de %52 (IC95% 31%-72%), 89% (IC95% 80%-95%), 4,9 (IC95% 2,9-8,2), y 0,54 (IC95% 0,36-0,80). El patrón oro de los estudios incluidos fue el seguimiento clínico y con diagnóstico por imágenes.

En el año 2013, Hong y cols. publicaron una revisión sistemática y meta-análisis de para evaluar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG en el diagnóstico de metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama. También se comparó con la utilidad de los tests diagnósticos convencionales en los estudios que presentaban la información necesaria. Se incluyeron 8

estudios (748 pacientes), de los cuales 5 estaban incluidos en el estudio de XU y cols. El meta-análisis resultó en una sensibilidad y especificidad de 96% (IC95% 90%-98%) y 95% (IC95% 92%-97%). En los 6 estudios comparativos (664 pacientes), la sensibilidad y especificidad de la PET/TC fueron 97% (IC95% 84%-99%) y 95% (IC95% 93%-97%), y las de los estudios por imágenes convencionales fueron 56% (IC95% 38%-74%) y 91% (IC95% 78%-97%), respectivamente.

Predicción de respuesta histopatológica al tratamiento neoadyuvante

Wang y col publicó una revisión sistemática en 2012 en pacientes con cáncer de mama, en el que se evaluó PET para el monitoreo de la respuesta a tratamiento pre-quirúrgico ya sea de un tumor primario o bien de ganglios axilares.¹² Se incluyeron 19 estudios (920 pacientes) cuya metodología fue evaluada con QUADAS, considerándose de alta calidad, en general. Para predecir respuesta histopatológica en tumores primarios, la sensibilidad, especificidad, y el Odds Ratio Diagnóstico (ODR) fueron del 84% (IC 95%, 78%–88%), 66% (IC 95%, 62%–70%) y 11,9 (IC 95%, 6,3–22,3), respectivamente. En la evaluación de ganglios linfáticos, la sensibilidad y valor predictivo negativo fueron 92% (IC 95%, 83%–97%) y 88% (IC 95%, 76%–95%) respectivamente. Los autores sugieren utilizar como punto de corte una captación estandarizada entre 55% y 65%.

Cheng y cols. publicaron una revisión sistemática y meta-análisis en 2012 que evaluó la performance diagnóstica de la PET/TC y PET con 18F-fluorodesoxiglucosa en la evaluación de la respuesta al tratamiento con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Se incluyeron 17 estudios con 781 pacientes. La calidad de los estudios fue evaluada según la herramienta QUADAS y todos los estudios presentaron puntajes mayores a 8, valor mínimo para ser considerados de calidad aceptable.

Considerando los 17 estudios, la sensibilidad fue de 84% (IC95% 80%-88%) la especificidad fue de 71,3% (IC95% 66,7%-75,6%). La medida sumaria del LR positivo fue de 2,84 (IC95% 1,64–4,9), el LR negativo fue de 0,22 (IC95% 0,16–0,31) y el ODR de 17,63 (IC95% 7,43–41,82). El área bajo la curva ROC fue de 0,89.

Para la PET, con 7 estudios incluidos, la sensibilidad presentó un rango de 67% (IC95% 38%–88%) a 100% (IC95% 54%–100%), el rango de la especificidad fue de 63% (IC95% 35%–85%) a 100% (IC95% 3%–100%). Las medidas sumarias de sensibilidad y especificidad fueron 83% (IC95% 74%–89%) y 79% (IC95% 72%–85%), mientras que las correspondientes a LR positivo, LR negativo y ODR fueron 3,60 (IC95% 2,60–4,99), 0,24 (IC95% 0,16–0,37), y 13,64 (IC95% 7,43–25,03) respectivamente. El área bajo la curva fue de 0,88.

En los 10 estudios que evaluaron PET/TC, la sensibilidad presentó un rango de entre 70% (IC95% 35%–93%) a 100% (IC95% 82%–100%). La medida sumaria de sensibilidad fue 85% (IC95% 79%–89%). La especificidad presentó un rango de 29,6% (IC95% 13,8%–50%) a 96% (IC95% 82%–99%). La medida sumaria de especificidad fue 66% (IC95% 59,8%–72%). Las medidas sumarias de LR positivo, LR negativo y ORD fueron 2,84 (IC95% 1,64–4,9), 0,22 (IC95% 0,16–0,31), y 17,63 (IC95% 7,43–41,82), respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los índices diagnósticos de PET y PET/TC.

Mghanga y cols. publicaron en el 2013 una revisión sistemática y metanálisis de la evidencia sobre FDG-PET o PET/TC en el monitoreo de la respuesta a la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. En esta revisión se incluyeron 15 estudios con 745 pacientes, con un rango de edad de 25 a 82 años. Se evidenció heterogeneidad pero se reportan medidas sumarias de sensibilidad y especificidad, que fueron 80,5% (IC95% 75,9%-84,5%) y 78,8% (IC95% 74,1%-83,0%), respectivamente. Los valores predictivos positivo y negativo fueron 79,8% y 79,5%. El patrón oro utilizado en todos los estudios fue la histopatología. 8 de los estudios proveen información después de 1 ciclo de quimioterapia y 7 estudios luego de 2 ciclos. El área bajo la curva ROC fue de 0.88 (IC95% - 0,86-0,9).

Monitoreo de respuesta al tratamiento en cáncer de mama metastásico

No se identificaron revisiones sistemáticas sobre esta indicación, sólo 4 series de casos, de las cuales sólo 2 tenían más de 20 pacientes.¹³⁻¹⁶ En el año 2007, Specht y cols publicaron una serie de 28 casos de cáncer de mama con enfermedad ósea en los que se evaluó de forma retrospectiva la asociación entre el cambio en el SUV como predictor del tiempo hasta la progresión y del tiempo hasta un evento relacionado al sistema esquelético.¹⁵ Se vio que porcentajes menores de reducción del SUV (o incrementos del mismo) se asociaron con tiempos hasta la progresión más cortos. Un paciente sin cambios en el SUV tenía el doble de probabilidad de progresar, comparado con un paciente con una mediana de reducción del 42%. Un SUV más alto en el PET inicial predijo menor tiempo hasta un evento relacionado con el sistema esquelético. En el año 2012, Mortazavi y cols publicaron una serie de 22 casos con cáncer de mama que iban a recibir hormonoterapia y que se evaluaron con PET/TC en la línea de base y luego de una media de 10 semanas para estudiar la respuesta luego de la inducción.¹⁶ Se evaluó la respuesta metabólica y los pacientes fueron clasificados en 4 grupos: respuesta metabólica completa (RMC), parcial (RMP), o enfermedad metabólica estable (EME) o progresiva (EMP). Se evaluó la asociación de esta clasificación con el tiempo de sobrevida libre de progresión, que fueron de 20, 27 y 6 meses en los grupos RMP, EME y EMP respectivamente.

Diagnóstico en caso de sospecha de recurrencia por aumento de marcadores tumorales

Evangelista y col publicaron una revisión sistemática en 2012, en mujeres con sospecha de recidiva de cáncer de mama con marcadores tumorales aumentados que realizaron PET.¹⁷ Se utilizó como tests de referencia la anatomía patológica, el seguimiento con imágenes convencionales y/o el seguimiento clínico. Se analizaron 13 estudios (3 prospectivos y 10 retrospectivos con 854 pacientes en total), de los cuales 5 fueron considerados de alta calidad metodológica (QUADAS 11-14) y 8 de buena calidad metodológica (QUADAS 7-10). La sensibilidad del F-FDG PET fue del 87,8% (IC 95% 83,8-90,9), con una especificidad del 69,3% (IC 95% 55,3-80,5), con un OR diagnóstico del 17,1 (IC 95% 8,4-34,9), con likelihood ratio (LR) positivo de 2,7 y LR negativo de 0,19. Al analizar por separado PET y PET/TC, no se encontraron diferencias en cuanto a la sensibilidad, pero sí en la especificidad, con un mejor desempeño del PET/TC en este último parámetro.

5.1 Guías de práctica clínica

En 2012, un documento publicado por el colegio de médicos y el colegio de radiólogos del Reino Unido, promueve utilizar PET en pacientes con enfermedad multifocal o sospecha de recurrencia, si presenta mamas densas.¹⁸ Además, en pacientes seleccionados con cáncer de mama diseminado, para evaluar la extensión de la enfermedad antes del tratamiento. Por último, para evaluar la respuesta a la quimioterapia cuando con otras técnicas no se puede observar claramente (por ejemplo, en metástasis óseas).

En 2012, unas guías sobre el manejo de pacientes con cáncer de mama publicadas por el servicio canario de salud en España, proponen utilizar PET-TC en forma opcional en casos de cáncer de mama localmente avanzado y en casos de duda en pacientes con recidiva loco-regional o sistémica.¹⁹

En unas guías de práctica clínica publicadas en 2011 por el centro nacional de cáncer de mama y ovario (NBOCC, *National Breast and Ovarian Cancer Centre*) de Australia, establece que PET no está recomendado como único método para la estadificación axilar, y que los datos de los diferentes estudios varían ampliamente y presentan baja sensibilidad.²⁰

La guía de práctica clínica sobre tamizaje y diagnóstico de cáncer de mama, publicada por la NCCN (del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) en 2013, recomienda en contra de la realización de PET o PET/TC en la estadificación de pacientes en estadíos I a IIB debido a una tasa elevada de falsos negativos en la detección de lesiones menores a 1 cm o de bajo grado, la baja sensibilidad para la detección de metástasis en ganglios axilares, la baja probabilidad previa de que estos pacientes presenten metástasis a distancia y la alta tasa de falsos positivos. Sin embargo, esta guía considera el uso optativo de PET/TC en la

estadificación inicial de pacientes con enfermedad en estadio III invasivo, siendo de mayor utilidad en situaciones en las que los estudios convencionales son no concluyentes y agrega que, en caso de detectarse metástasis óseas con PET/TC, puede evitarse el centellograma. El panel desalienta la utilización de PET/TC en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, exceptuando casos con estudios convencionales no concluyentes. No hace referencia al uso de PET o PET/TC para el monitoreo de la enfermedad metastásica, indicándose que el seguimiento debe realizarse con la misma técnica utilizada en la estadificación.²¹

Una guía de práctica clínica publicada por el Ministerio de Salud de Chile en 2011, no recomiendan uso de PET o PET-TC para estadificación en mujeres con estadios I y II, debido a la alta tasa de falsos positivos en el diagnóstico de metástasis, y la baja sensibilidad para el diagnóstico de metástasis axilares. Tampoco se recomienda en forma rutinaria para el seguimiento de pacientes con cáncer metastásico.²²

Una actualización del año 2013 de la guía de práctica clínica para el seguimiento y manejo del cáncer de mama luego del tratamiento primario de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, del inglés *American Society of Clinical Oncology*) incluye a este estudio en la lista de intervenciones no recomendadas.²³

La guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, del inglés *European Society for Medical Oncology*) para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama localmente recurrente o metastásico del año 2012 establece que el PET/PET-TC no debe ser usado de rutina como parte de la batería de estudios inicial, pero puede ser de utilidad en la identificación del sitio de recurrencia cuando los métodos de diagnóstico por imágenes convencionales son no concluyentes y para identificar o confirmar una recaída loco-regional aislada o una recaída metastásica aislada, situación en las que los pacientes pueden beneficiarse de un abordaje multidisciplinario más agresivo.²⁴

En la guía de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama primario del 2013, el PET/TC sería potencialmente útil para la estadificación cuando los métodos convencionales son no concluyentes, pero no para estadificación en cáncer loco-regional por presentar especificidad limitada en comparación con métodos habituales de estadificación axilar.²⁵

En los Criterio de Adecuación del Colegio Americano de Radiología (ACR, del inglés *American College of Radiology*) para pacientes con cáncer de mama en estadio I, se indica que la utilización de PET/TC en mujeres asintomáticas usualmente no es apropiada ya que no se han

visto diferencias entre la supervivencia de las pacientes que son sometidas a estudios radiológicos intensivos y las que no lo son.²⁶

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

La agencia de evaluaciones de tecnologías sanitarias de Canadá (CADTH) publicó en 2010 un documento donde se evaluó el uso de PET en patología oncológica.²⁷ De la búsqueda surgieron 3 ETS, 3 RS, 10 MA basados en RS y 14 GPC basadas en la evidencia. Dentro de los documentos de evaluaciones de tecnologías sanitarias, dos de ellos aportaban datos sobre PET o PET/TC en cáncer de mama. Una de estas ETS evaluó el uso de esta tecnología en diversos cánceres restringiendo la búsqueda a RS y, para su aplicación en cáncer de mama sólo identificaron 4 RS con datos sobre PET (no PET/TC). Una de estas RS incluía 13 estudios (n= 606) de mujeres derivadas para ser biopsiadas por sospecha de cáncer de mama, sin ganglios axilares palpables. El objetivo de estos 13 estudios era evitar la biopsia mamaria en caso de que el resultado del PET fuera negativo. La sensibilidad hallada fue del 89% y la especificidad del 80%. La segunda RS, había evaluado 8 estudios (337 mujeres) sobre PET para estadificación de los ganglios axilares. Cuatro de esos estudios compararon el PET con la evaluación del ganglio centinela y la linfadenectomía, presentando el PET una sensibilidad que osciló entre un 20 y un 50%. Los 4 estudios restantes no reportaron valores de sensibilidad y la ETS incluyó 4 estudios primarios adicionales que reportaron un rango de sensibilidad del 20% al 84% y un rango de especificidad del 80% al 98% para esta misma indicación. En la tercera RS incluida, estaba dirigida a la valoración de la presencia de recurrencias loco-regionales (3 estudios con 142 mujeres), y el PET presentó una sensibilidad menor que la tomografía computada o la resonancia magnética nuclear, con similar especificidad. Un estudio primario adicional mostró una sensibilidad mayor (100% vs 79%) pero una especificidad menor (72% vs 94%). Por último, la cuarta RS incluida en esta ETS incluida en la evaluación realizada por la CADTH incluyó 18 estudios (no se reportó en número de pacientes) dirigidos al diagnóstico de metástasis primarias o recurrentes y mostró que el PET tuvo una sensibilidad y especificidad del 86%. En 4 de los estudios de esta revisión se registraron cambios en el manejo clínico de los pacientes por hallazgos en el PET.

En la segunda ETS evaluada por la CADTH que incluía datos sobre PET en cáncer de mama, se estudió su utilidad en el monitoreo de la respuesta terapéutica y la recurrencia. Se consideró el uso de PET en 4 grupos poblacionales: mujeres con cáncer de mama localmente avanzado que estaban siendo tratadas con terapia neoadyuvante y cuya evaluación de respuesta fue realizada durante el tratamiento (7 estudios identificados); mujeres con cáncer de mama primario, recurrente o metastásico, cuya respuesta al tratamiento fue evaluada durante el tratamiento (3 estudios); mujeres que habían completado el tratamiento primario y el PET fue

utilizado para el monitoreo de la recurrencia local y metástasis a distancia (0 estudios identificado); y mujeres con sospecha de recurrencia luego del tratamiento primario, para confirmar o rechazar la sospecha (1 estudio identificado). Se realizó un metanálisis, excluyéndose los estudios considerados de baja calidad según la herramienta desarrollada por la institución evaluadora (ECRI). Los autores reportaron que el PET, realizado luego de un ciclo de tratamiento neo-adyuvante tiene una sensibilidad del 100% para la detección de tumores con respuesta al tratamiento y una especificidad del 64,8% (IC95% 53%-76%).

En cuanto a las RS y MA incluidas en esta evaluación de la CADTH, 2 aportaban datos sobre PET en cáncer de mama. En la primera se concluyó que: no es útil para el diagnóstico de rutina, pero puede ser de utilidad en pacientes de alto riesgo con lesiones de más de 2cm y una elevación de los marcadores tumorales; no es de utilidad para la estadificación axilar de rutina; y no sería útil su implementación para la detección de rutina de metástasis o recurrencia. Y la segunda comparó el PET con el centellograma óseo para la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama con una sensibilidad y especificidad del 81% (IC95% 70%-89%) y 93% (IC95% 84%-97%) para el PET y de 78% (IC95% 67%-86%) y 79% (IC95% 40%-95%) para el centellograma óseo. Dentro de las 14 guías de práctica clínica detectadas en esta evaluación de la agencia canadiense, ninguna hacía referencia al uso de PET en cáncer de mama.

Un documento publicado por la agencia de evaluaciones de tecnologías sanitarias británica (NICE) en 2009, propone el uso de PET-TC para el diagnóstico de metástasis en pacientes con cáncer de mama que presentan imágenes sospechosas pero sin el diagnóstico de metástasis.²⁸ Además recomienda no utilizar PET-TC para el monitoreo de pacientes de cáncer de mama avanzados.

Un documento publicado en 2009 por la agencia de evaluación de tecnologías española Instituto de Salud Carlos III, recomiendan no utilizar PET para valorar las metástasis en ganglios.²⁹ Sin embargo, proponen su uso para el diagnóstico de recurrencias, así como para el diagnóstico de metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama avanzado.

5.3 Políticas de cobertura

*Fondo Nacional de Recursos (FNR) de Uruguay*³⁰

Propone cobertura de PET para:

- Estadificación de cáncer de mama, en estadios II o III, con imágenes dudosas a distancia, luego de la estadificación con marcadores tumorales e imágenes convencionales.
- Re-estadificación ante la sospecha clínica de recurrencia o metástasis, si persisten dudas luego de estudios de imágenes convencionales.

- En pacientes con recidiva loco-regional luego de una cirugía radical, con confirmación cito-histológica, si persisten dudas de extensión lesional luego de estudios imagenológicos convencionales.

*MUFACE Gobierno de España*³¹

Sólo aceptan solicitudes de médicos especialistas.

Se autoriza en forma directa para:

- Estadificación en cáncer de mama localmente avanzado
- Recidiva

Se autoriza bajo pedido especial para:

- Monitorización de la respuesta al tratamiento en cáncer de mama avanzado o metastásico cuando se espera que el resultado determine un cambio en el tratamiento
- Re-estadificación

No se autoriza para:

- Diagnóstico de cáncer de mama
- Valoración pronóstica
- Planificación de radioterapia
- Seguimiento

*Aetna de Estados Unidos*³²

Considera a PET medicamento necesario para pacientes con cáncer de mama en casos de:

- Monitoreo de la respuesta tumoral al tratamiento para personas con cáncer localmente avanzado o metastático, cuando se contempla un cambio en la medicación.
- Estadificación ante metástasis a distancia o re-estadificación de recurrencia loco-regional o metástasis.

Por otra parte, se considera experimental e investigacional para diagnóstico inicial de cáncer de mama y para estadificación axilar.

*Cigna de Estados Unidos*³³

Cubre la PET o PET/TC cuando la estadificación o re-estadificación estándar y los estudios por imágenes son no concluyentes y son necesarios los resultados para tomar decisiones de manejo de los pacientes en los casos de:

- Estadificación de cáncer de mama irresecable estadios III y IV, incluso si es necesario clarificar resultados positivos con otros estudios
- Documentación de la respuesta a la terapia en estadio IV.
- Detección y evaluación de metástasis a distancia.

*Anthem de Estados Unidos*³⁴

Cubre la PET para:

- Diagnóstico o estadificación en aquellos casos en los que se necesite determinar un tratamiento, o sea preciso la localización adecuada del tumor para un procedimiento invasivo, o el tipo de tratamiento a seleccionar dependa de la extensión del tumor, solo si el tumor está probado o es altamente probable que sea maligno, EXCEPTO para la estadificación inicial o de ganglios linfáticos axilares.
- Para re-estadificación o monitoreo sólo en casos de terapia inicial completa, los resultados por imágenes sean necesarios para determinar el éxito terapéutico, y los estudios de imágenes convencionales (tomografía, resonancia o ecografía) no sean concluyentes.

*Blue Cross Blue Shield de Kansas Estados Unidos*³⁵

Considera el uso de PET para determinar respuesta temprana al tratamiento como experimental.

*Johns Hopkins HealthCare de Estados Unidos*³⁶

Considera el PET en cáncer de mama para:

- La estadificación de las pacientes con metástasis a distancia,
- La re-estadificación de pacientes con recidivas o metástasis local o regional
- El monitoreo de la respuesta del tumor al tratamiento en mujeres con cáncer localmente avanzado
- En el cáncer de mama metastásico cuando se prevé un cambio en la terapia, como un complemento de otras técnicas de imagen.

No está cubierto en este momento para:

- Diagnóstico inicial
- Estadificación de ganglios linfáticos axilares.

*GE HealthCare de Estados Unidos*³⁷

Considera la cobertura de PET para:

- Detección de metástasis a distancia en pacientes de alto riesgo
- Evaluación inicial en pacientes con metástasis en ganglios axilares de primario desconocido con sospecha de primario en mama.
- Monitoreo del tratamiento
- Reestadificación
- Sospecha de recurrencia

No está cubierto para:

- Estadificación axilar inicial
- Diagnóstico inicial de cáncer de mama o evaluación de masa sospechosa.

*Humana de Estados Unidos*³⁸

No considera la cobertura de PET para rastreo de cáncer de mama.

*Medicare de Estados Unidos*³⁹

No cubre PET para diagnóstico inicial de cáncer de mama o cáncer de mama candidato a cirugía (por ejemplo para estadificación inicial o axilar).

5.4 Costos

Los costos de la PET-TC en Argentina oscilan entre AR\$4.300 y AR\$10.600 (pesos argentinos enero/2014), equivalentes a U\$530- U\$1320 (dólares estadounidenses enero/2014).

6. CONCLUSIONES

La calidad de la evidencia del presente informe es buena, y proviene principalmente de revisiones sistemáticas cuyos estudios, en su mayoría, tenían bajo riesgo de sesgo.

En la actualidad, no existe una indicación clara para el uso de PET en pacientes con cáncer de mama, en forma rutinaria. Algunas recomendaciones y guías de práctica clínica recomiendan su uso en casos seleccionados, mientras que otros no consideran su uso en ningún caso.

Existe consenso de que la PET no está recomendada para la estadificación axilar ni para el diagnóstico inicial de cáncer de mama.

La utilización de PET en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, en la detección de metástasis a distancia y de recurrencias y en el seguimiento en cáncer avanzado es controvertida. En estos escenarios no se recomienda el uso de PET en forma rutinaria. Sin embargo, debido al buen perfil diagnóstico, algunas guías consideran su uso cuando existen imágenes sospechosas que no han podido aclararse con los estudios convencionales.

Aún debe evaluarse la utilización de PET en estudios de diseño prospectivo, evaluando su impacto en resultados clínicamente más relevantes tales como sobrevida global.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. . <http://globocan.iarc.fr>. Accessed 01-30-2014.
2. Treglia G, Giovannini E, Di Franco D, et al. The role of positron emission tomography using carbon-11 and fluorine-18 choline in tumors other than prostate cancer: a systematic review. *Annals of nuclear medicine*. Jul 2012;26(6):451-461.
3. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? *Clin Chem*. Mar 2006;52(3):345-351.
4. Weir L, Worsley D, Bernstein V. The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer. *Breast J*. May-Jun 2005;11(3):204-209.
5. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. Dec 1 2006;24(34):5366-5372.
6. Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ. Powerful prognostic stratification by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*. Jul 1 2006;24(19):3026-3031.
7. Avril N, Adler LP. F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging for primary breast cancer and loco-regional staging. *Radiol Clin North Am*. Jul 2007;45(4):645-657, vi.
8. Schoder H, Gonen M. Screening for cancer with PET and PET/CT: potential and limitations. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Jan 2007;48 Suppl 1:4S-18S.
9. Cooper KL, Meng Y, Harnan S, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(4).
10. An YS, Lee DH, Yoon JK, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT, ultrasonography and MRI. Detection of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*. Nov 13 2013;53(1).
11. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. Apr 2012;21(2):112-123.
12. Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. Jan 2012;131(2):357-369.
13. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *European journal of nuclear medicine*. Jan 1999;26(1):51-56.
14. Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Janicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Jul 2005;46(7):1144-1150.
15. Specht JM, Tam SL, Kurland BF, et al. Serial 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) to monitor treatment of bone-dominant metastatic breast cancer predicts time to progression (TTP). *Breast cancer research and treatment*. Sep 2007;105(1):87-94.
16. Mortazavi-Jehanno N, Giraudet AL, Champion L, et al. Assessment of response to endocrine therapy using FDG PET/CT in metastatic breast cancer: a pilot study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Mar 2012;39(3):450-460.

17. Evangelista L, Cervino AR, Ghiotto C, Al-Nahhas A, Rubello D, Muzzio PC. Tumor marker-guided PET in breast cancer patients—a recipe for a perfect wedding: a systematic literature review and meta-analysis. *Clinical nuclear medicine*. May 2012;37(5):467-474.
18. Barrington S, Scarsbrook A. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2012.
19. Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud. Protocolo de actuación en pacientes con cáncer de mama. 2012
20. Cancer Australia. Recommendations for staging and managing the axilla in early (operable) breast cancer. 2011; <http://guidelines.nbcc.org.au/guidelines/print/ch13.php>. Accessed 2012-08-14.
21. Theriault RL, Carlson RW, Allred C, et al. Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. Jul 2013;11(7):753-760; quiz 761.
22. Ministerio de Salud. Guía Clínica CÁNCER DE MAMA. Santiago, Chile. 2011.
23. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. Mar 1 2013;31(7):961-965.
24. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Oct 2012;23 Suppl 7:vii11-19.
25. Senkus, E., et al. "Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 24.suppl 6 (2013): vi7-vi23.
26. Huynh PT, Lemeshko SV, Mahoney MC, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) stage I breast carcinoma. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. Jul 2012;9(7):463-467.
27. (CADTH) CAfDaTiH. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. 2010; <http://cadth.ca/en/products/cadth-overviews/vol-1-issue-4/cadth-overview-vol1-issue-4-28>. Accessed 2012-08-08.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer Diagnosis and treatment. 2009; www.nice.org.uk/CG081. Accessed 2012-08-15.
29. Asensio del Barrio C, Marina Corro G, Alcázar Alcázar R, Rodríguez Garrido M. Efectividad diagnóstica de la PET-FDG en el cáncer de mama. Revisión sistemática y meta-análisis. In: AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Agency for Health Technology Assessment), ed2009.
30. Fondo Nacional de Recursos. Tomografía por Emisión de Positrones (PET-CT). 2012; www.fnr.gub.uy. Accessed 14 noviembre, 2013.
31. Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado. Gobierno de España. GUÍA PET-TC. Protocolo de Prescripción. 2011; www.muface.es. Accessed 29 noviembre, 2013.
32. Aetna. Clinical Policy Bulletin: Positron Emission Tomography (PET). Number: 0071. 2013; http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0071.html. Accessed 28 noviembre, 2013.
33. Policy CMC. Positron Emission Tomography (PET) 2013; https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0091_coveragepositioncriteria_positron_emission_tomography.pdf. Accessed 28 noviembre, 2013.
34. Anthem. Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT Fusion 2013; http://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050587.htm. Accessed 28 noviembre, 2013.
35. Kansas BCBSd. Positron Emission Tomography (PET) Scanning: In Oncology to Detect Early Response during Treatment 2012; http://www.bcbsks.com/customerservice/providers/MedicalPolicies/policies/policies/PositronEmissionTomographyScanningInOncology_DetectEarlyResponse_Treatment_2013-10-16.pdf. Accessed 23 noviembre, 2013.

36. HealthCare JH. Medical Policy: Positron Emission Tomography. 2011; http://www.hopkinsmedicine.org/johns_hopkins_healthcare/downloads/Medical%20Policies%202012/CMS16.07%20Positron%20Emission%20Tomography%202011.pdf. Accessed 11 noviembre, 2013.
37. Healthcare G. Reimbursement Information for Positron Emission Tomography (PET). 2013; http://www3.gehealthcare.com/en/Products/~media/Downloads/us/Product/Reimbursement/Customer-Advisories/GEHealthcare-Customer-Advisory_Position-Emission-Tomography-PET-Reimbursement-Info-2013.pdf. Accessed 24 noviembre, 2013.
38. Humana. Breast Imaging. Medical Coverage Policy. 2013; http://apps.humana.com/tad/tad_new/home.aspx. Accessed 14 November, 2013.
39. Society of Nuclear Medicine. Center of excellence. PET Professional Resources and Outreach Source. Payer relation kit. 2010; http://www.snm.org/docs/PET_PROS/PET_PROS_Payer_Kit_09.10.pdf. Accessed 29 noviembre, 2013.