



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

## **PET y PET/TC en Nódulo Pulmonar Solitario y Cáncer de Pulmón.**

**PET and PET/ TC in solitary pulmonary nodule and lung  
cancer.**

**Informe de Respuesta Rápida N°334**

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

**Marzo de 2014**

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

## **Autores**

Dr. Gonzalez Lucas  
Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz  
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° 334**

#### **PET y PET/TC en Nódulo Pulmonar Solitario y Cáncer de Pulmón.**

**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](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto: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:**

Gonzalez L, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. ***PET y PET/TC en Nódulo Pulmonar Solitario y Cáncer de Pulmón.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 334, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2014. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## RESUMEN

### PET y PET/TC en Nódulo Pulmonar Solitario y Cáncer de Pulmón

#### Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial y la principal causa de fallecimiento por cáncer. Su abordaje terapéutico depende de la histología del tumor, estadio y estado funcional del paciente. La tomografía por emisión de positrones (PET) es propuesta como un método que podría ser útil para el diagnóstico, estadificación, re-estadificación y pronóstico de esta neoplasia.

#### Tecnología

La PET es un método de imágenes de medicina nuclear que permite obtener información acerca de la actividad metabólica de los tejidos. Administrándole al paciente una molécula marcada con un isótopo radiactivo (generalmente glucosa marcada con Fluor18) y se obtienen imágenes de su distribución espacial. Las lesiones malignas tienen un incremento en la actividad metabólica y mayor captación del isótopo. 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, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) y PET con tomografía computada (PET/TC) en Nódulo Pulmonar Solitario (NPS) y Cáncer de Pulmón.

#### 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, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

#### Resultados

Se seleccionaron 19 meta-análisis, dos estudios de precisión diagnóstica, seis guías de práctica clínica, tres evaluaciones de tecnologías sanitarias y siete políticas de cobertura.

##### *Diagnóstico de malignidad en NPS.*

En un meta-análisis publicado en 2008 (44 estudios, N=2867 pacientes), la sensibilidad de la PET fue del 95%, con una especificidad de 82% y área bajo la curva (ABC) de 0,94, siendo resultados similares a los de la resonancia magnética nuclear (RMN) y la TC.

##### *Detección de metástasis ganglionar mediastinal en CP No células Pequeñas (CPNCP).*

Tres meta-análisis publicados entre los años 2012 y 2013 al evaluar la PET/TC reportaron valores de sensibilidad y especificidad que oscilaron entre el 62 y 75%, y de 89 a 91%.

Uno de ellos analizó los resultados obtenidos con PET de manera diferenciada, (45 estudios, N=4105) siendo la sensibilidad y especificidad del 80% y 88% respectivamente. PET y PET/TC fueron superiores (43 estudios, N=7368) a la TC.

*Detección de metástasis a distancia en CPNCP.*

Un meta-análisis (cuatro estudios, N=360 pacientes) que evaluó PET/TC reportó una sensibilidad de 77%, con una especificidad del 95% y un ABC de 0,96 para cualquier sitio de metástasis. La sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis suprarrenales fue del 89% y 88% respectivamente, mientras que la sensibilidad para la detección de metástasis encefálicas fluctuó entre 24% y 27%, con una especificidad entre 98% y 100%. Otro meta-análisis que evaluó PET/TC (9 estudios, N=780 pacientes), la sensibilidad y especificidad reportadas fueron 92% y 97%, con un ABC de 0,98.

*Detección de metástasis a óseas en CPNCP.*

En un meta-análisis publicado en el año 2012 (17 estudios, N=2940 pacientes), la PET/TC fue el estudio con mayor sensibilidad, especificidad, y ABC (92%, 98%, 0,99), seguido de la PET (87%, 94% y 0,96) al compararlo con el centellograma.

*Evaluación Pronostica y de respuesta al tratamiento en CPNCP.*

Un meta-análisis publicado en 2009 (9 estudios, N=1166) encontró una asociación entre altos niveles de captación y disminución de la supervivencia global/ periodo libre de enfermedad del 18% a los dos años. Otros dos meta-análisis reportan asociación entre el índice de captación y pronóstico. La sensibilidad y especificidad de la PET para la evaluación de respuesta al tratamiento reportada en dos meta-análisis oscilaron entre el 63 al 100% y 0-100%, en uno de ellos los valores fueron similares a los reportados por la TC.

*Diagnóstico de recurrencia posterior al tratamiento quirúrgico en CPNCP.*

Un meta-análisis publicado en 2013 (13 estudios, N=1035) evaluó la utilidad de la PET, PET/TC y estudios de imágenes convencionales (EIC: centellograma, RMN o TC) en la estadificación ante la sospecha de recurrencia. La PET y la PET/TC demostraron de manera significativa mayor sensibilidad, especificidad y ABC al ser comparadas con el uso de EIC (94%, 84% y 0,90, versus 90%, 90% y 0,95 versus 78%, 80% y 0,84 respectivamente).

*Estadificación en CP de Células Pequeñas (CPcp).*

Un meta-análisis publicado en 2012 (22 estudios, N=1663) reportó una sensibilidad de la PET del 100% con una especificidad superior al 90% para la detección de metástasis a distancia.

*Guías de Práctica Clínica.*

Las recomendaciones más recientes de distintas sociedades internacionales concuerdan en recomendar el uso de la PET o PET/TC para la estadificación inicial de pacientes con diagnóstico de CPNCP. Cuando la histología demuestra CPcp su uso solo está contemplado en la estadificación inicial cuando se sospecha un estadio localizado de la enfermedad.

***Políticas de cobertura***

Existe concordancia entre los financiadores de salud en brindar cobertura para el uso de la PET o PET/TC en aquellos pacientes con un nódulo pulmonar con un tamaño entre uno y cuatro centímetros. En aquellos pacientes que posean diagnóstico de CPNCP, para la estadificación inicial y re-estadificación, o ante estadio localizado si la histología demuestra un CPcp. En Argentina el costo aproximado de la PET/TC oscila entre los AR\$4500 - AR\$5500 (pesos argentinos febrero/2014) equivalentes a U\$575 - U\$705 (dólares estadounidenses febrero/2014).

**Conclusiones**

La evidencia encontrada es de buena calidad metodológica. En pacientes con NPS su uso estaría justificado ya que podría definir tempranamente su malignidad pudiendo planificar las alternativas quirúrgicas o invasivas para la confirmación histológica, o de lo contrario realizar exámenes de control. En la estadificación de pacientes con CPNCP la PET o PET/TC presenta mayor precisión debido a una mayor sensibilidad y especificidad que los EIC. Asimismo se mostró superior a EIC en la detección de recurrencia. Su uso con el único motivo de realizar una evaluación pronóstica o control de la respuesta al tratamiento no está justificado. En pacientes con CPcp solo está justificada en aquellos con sospecha de encontrarse en estadio limitado a un campo de radioterapia, ya que podría alterar la conducta terapéutica evitando la utilización de radioterapia de manera innecesaria. En las recomendaciones de distintas sociedades internacionales su uso ha sido incorporado como estándar de cuidado en estos pacientes en las indicaciones antes mencionadas. Las políticas de cobertura relevadas aprueban su uso en este contexto.

**ABSTRACT****PET and PET-CT Scan in Solitary Lung Nodule and Lung Cancer****Introduction**

Lung cancer (LC) is the most commonly diagnosed cancer worldwide and the main cause of death due to cancer. Its therapeutic approach depends on the tumor histology, stage and the patient's functional class. Positron Emission Tomography (PET) is proposed as a method that might be useful for diagnosing, staging, re-staging and prognosing this neoplasm.

**Technology**

PET scan is a Nuclear Medicine imaging technique that allows to obtain information about the metabolic activity of tissues. By giving the patient a molecule labeled with a radioactive isotope (generally, Fluor18-labeled glucose) images of its distribution are obtained. Malignant lesions show increased metabolic activity and higher isotope 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, safety and coverage policy related aspects on the use of positron emission tomography (PET) and PET with computed tomography (PET-TC) in Solitary Lung Nodule (SLN) and Lung Cancer.

**Methods**

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as 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; controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments and economic evaluations; clinical practice guidelines and coverage policies of other health systems.

**Results**

Nineteen meta-analyses, two studies of diagnostic accuracy, six clinical practice guidelines, three health technology assessments and seven coverage policies have been selected.

*Malignancy Diagnosis in SLN*

In one meta-analysis published in 2008 (44 studies, N=2,867 patients), PET sensitivity was 95%, with a 82% specificity and an area under the curve (AUC) of 0.94, being the results similar to those of Magnetic Resonance Imaging (MRI) and CT.

*Detection of Mediastinal Lymph Node Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC).*

When assessing PET-CT, three meta-analyses published between 2012 and 2013 reported sensitivity and specificity values ranging from 62 to 75%, and 89 to 91%. One of them analyzed the results obtained with PET differentially (45 studies, N=4,105) being sensitivity and specificity 80% and 88% respectively.

PET and PET-CT were better (43 studies, N=7,368) than CT.

*Distant Metastasis Screening in NSCLC*

One meta-analysis (four studies, N=360 patients) assessing PET-CT reported a 77% sensitivity, with a 95% specificity and a 0.96 AUC for any metastasis location. Sensitivity and specificity for adrenal gland metastasis screening was 89% and 88% respectively, while sensitivity for brain metastasis fluctuated between 24% and 27%, with a 98% to 100% specificity. Another meta-analysis assessing PET-CT (9 studies, N=780 patients), the reported sensitivity and specificity were 92% and 97%, with a 0.98 AUC.

*Bone Metastasis Screening in NSCLC*

In one meta-analysis published in 2012 (17 studies, N=2,940 patients), PET-CT showed the highest sensitivity, specificity and AUC (92%, 98%, 0.99), followed by PET (87%, 94% and 0.96) when compared with scintigraphy.

*Prognostic and Response to Treatment Evaluation in NSCLC*

One meta-analysis published in 2009 (9 studies, N=1,166) found an association between high uptake levels and decreased overall survival/disease-free period of 18% at two years. Other two meta-analyses reported an association between uptake rate and prognosis. PET sensitivity and specificity for the assessment of the response to treatment reported in two meta-analysis ranged between 63%-100% and 0%-100%, one of them showed similar values to those reported by CT.

*Diagnosis of Recurrence after Surgical Treatment in NSCLC*

One meta-analysis published in 2013 (13 studies, N=1,035) assessed the usefulness of PET, PET-CT and Conventional Imaging Studies (CIS: Scintigraphy, MRI or CT) in staging in case of suspected recurrence. PET and PET-CT significantly showed a higher sensitivity, specificity and AUC when compared with the use of CIS (94%, 84% and 0.90, versus 90%, 90% and 0.95 versus 78%, 80% and 0.84 respectively).

*Small Cell Lung Cancer (SCLC) Staging*

One meta-analysis published in 2012 (22 studies, N=1,663) reported a PET sensitivity of 100% with a specificity above 90% for distant metastasis screening.

*Clinical Practice Guidelines*

Most recent recommendations by different international societies agree on recommending the use of PET or PET-CT for initial staging of patients with diagnosed NSCLC. When histology reports SCLC, its use is only considered at initial staging when a localized disease stage is suspected.

*Coverage Policies*

There is consensus among health insurance companies on covering PET or PET-CT in those patients with one 1 to 4 cm lung nodule. In those patients with diagnosed NSCLC, for initial staging and re-staging or in case of localized stage if histology confirms it is SCLC. In Argentina, the cost of PET-CT is AR\$4,500 - AR\$5,500 (Argentine pesos, February 2014) approximately U\$575 - U\$705 (US Dollars, February 2014).

**Conclusions**

The methodological quality of the evidence found is good. In patients with SLN, its use might be accounted for since it might early define its malignancy thus allowing planning surgical or invasive alternatives for histological confirmation, or otherwise, performing control exams. Staging patients with NSCLC with PET or PET-CT is more accurate than CIS due to a higher sensitivity and specificity. It also proved to be better in detecting recurrences. Its use to the sole purposes of making a prognosis assessment or control treatment response is not justified. In patients with SCLC, it is only accepted in those suspected to be in a stage limited to a radiotherapy field, since this might alter the therapeutic approach, avoiding the unnecessary use of radiotherapy. As several international societies suggest, its use has been included as standard of care in those patients with the above mentioned indications. The coverage policies examined approve its use in this setting.

## RESUMO

### PET e PET/TC para Nódulo Pulmonar Solitário e Câncer de Pulmão.

#### Introdução

O câncer de pulmão (CP) é o tumor mais frequentemente diagnosticado em nível mundial e a principal causa de morte por câncer. Sua abordagem terapêutica depende da histologia do tumor, estágio e estado funcional do paciente. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é proposta como um método que poderia ser útil para o diagnóstico, estadiamento, reestadiamento e prognóstico desta neoplasia.

#### Tecnologia

A PET é um método de imagens de medicina nuclear que permite obter informação sobre a atividade metabólica dos tecidos. Administrando-se ao paciente uma molécula marcada com um isótopo radioativo (geralmente glicose marcada com Fluor18) e se obtêm imagens de sua distribuição espacial. As lesões malignas têm um incremento da atividade metabólica e maior captação do isótopo. Os novos equipamentos fusionam a PET com a Tomografia Computadorizada (TC) (PET/TC), obtendo assim imagens com informação anatômica e funcional.

#### Objetivo

Avaliar a evidência disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) e PET com tomografia computadorizada (PET/TC) para Nódulo Pulmonar Solitário (NPS) e Câncer de Pulmão.

#### Métodos

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos (incluindo Medline, Cochrane e CRD), em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias 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.

#### Resultados

Selecionaram-se 19 meta-análises, dois estudos de precisão diagnóstica, seis guias de prática clínica, três avaliações de tecnologias em saúde e sete políticas de cobertura.

##### *Diagnóstico de malignidade em NPS.*

Numa meta-análise publicada em 2008 (44 estudos, N=2867 pacientes), a sensibilidade da PET foi de 95%, com uma especificidade de 82% e área abaixo da curva (ABC) de 0,94 sendo resultados similares aos da ressonância magnética nuclear (RMN) e a TC.

##### *Detecção de metástase ganglionar mediastinal no CP Células Não Pequenas (CPNCP).*

Três metanálises publicadas entre os anos 2012 e 2013 ao avaliar a PET/TC reportaram valores de sensibilidade e especificidade que oscilaram entre 62 e 75%, e de 89 a 91%.

Uma delas analisou os resultados obtidos com PET de maneira diferenciada (4 estudos, N=4105) sendo a sensibilidade e especificidade de 80% e 88% respectivamente PET e PET/CT foram superiores a TC (43 estudos, N=7368)

*Detecção de metástase à distancia no CPNCP.*

Uma meta-análise (quatro estudos, N=360 pacientes) que avaliou PET/TC reportou uma sensibilidade de 77%, com uma especificidade de 95% e um ABC de 0,96 para qualquer sitio da metástase. A sensibilidade e especificidade para a detecção de metástase suprarrenais foi de 89% e 88% respectivamente, enquanto a sensibilidade para a detecção de metástase encefálica flutuou entre 24% e 27%, com uma especificidade entre 98% e 100%. Outra meta-análise que avaliou PET/TC (9 estudos, N=780 pacientes) a sensibilidade e especificidade reportadas foi de 92% y 97%, com uma ABC de 0,98.

*Detecção de metástases ósseas em CPNCP.*

Numa meta-análise publicada em 2012 (17 estudos, N=2940 pacientes), a PET/TC foi o estudo com maior sensibilidade, especificidade, e ABC (92%, 98%, 0,99), seguido da PET (87%, 94% y 0,96) ao compará-la com o cintilografia.

*Avaliação Prognóstica e de resposta ao tratamento em CPNCP.*

Uma meta-análise publicada em 2009 (9 estudos, N=1166) encontrou uma associação entre altos níveis de captação e diminuição da sobrevida global/período livre de doença de 18% aos dois anos. Outras duas meta-análises reportam a associação entre o índice de captação e prognóstico. A sensibilidade e especificidade da PET para a avaliação de resposta ao tratamento reportada em duas meta-análise oscilaram entre 63 e 100% e 0-100%, num deles os valores foram similares aos reportados pela TC.

*Diagnóstico de recorrência posterior ao tratamento cirúrgico em CPNCP.*

Uma meta-análise publicada em 2013 (13 estudos, N=1035) avaliou a utilidade da PET e PET/TC e estudos de imagens convencionais (EIC, cintilografia, RMN ou TC) na estadificação ante a suspeita de recorrência. A PET e a PET/TC demonstraram de maneira significativa maior sensibilidade, especificidade e ABC aos ser comparada com o uso de EIC (94%, 84% e 0,90, versus 90%, 90% e 0,95 versus 78%, 80% e 0,84 respectivamente).

*Estadificação em CP de Células Pequenas (CPCP).*

Uma meta-análise publicada em 2012 (22 estudos, N1663) reportou uma sensibilidade da PET de 100% com uma especificidade superior a 90% para a detecção de metástase à distância.

*Guias de Prática Clínica.*

As recomendações mais recentes de distintas sociedades internacionais concordam em recomendar o uso da PET ou PET/TC para a estadificação inicial de pacientes com diagnóstico de CPNCP. Quando a histologia demonstra CPCP, seu uso está contemplado na estadificação inicial quando se suspeita um estágio localizado da doença.

***Políticas de cobertura.***

Existe concordância entre os financiadores de saúde em brindar cobertura para o uso da PET ou PET/TC naqueles pacientes que possuam diagnóstico de CPNCP para a estadificação inicial e reestadificação, ou ante estágio localizado se a histologia demonstra um CPCP. Na Argentina o custo aproximado da PET/TC oscila entre AR\$4500 - AR\$5500 (pesos argentinos fevereiro/2014) equivalentes a U\$S575 - U\$S705 (dólares estadunidenses fevereiro/2014).

**Conclusões**

A evidência encontrada é de boa qualidade metodológica. Em pacientes com NPS seu uso estaria justificado uma vez que poderia definir precocemente sua malignidade podendo planejar as alternativas cirúrgicas ou invasivas para a confirmação histológica, ou ao contrário realizar exames de controle. Na estadificação de pacientes com CPNCP a PET ou PET/TC apresenta maior precisão devido a uma maior sensibilidade e especificidade que os EIC. Assim mesmo mostrou-se superior a EIC na detecção de recorrência. Seu uso com o único motivo de realizar uma avaliação prognóstica ou controle da resposta ao tratamento não está justificado. Em paciente com CPCP somente está justificado naqueles com suspeita de encontrar-se em estágio limitado a um campo da radioterapia de maneira desnecessária. Nas recomendações de distintas sociedades internacionais seu uso tem sido incorporado como padrão de cuidado nesses pacientes nas indicações antes mencionadas. As políticas de cobertura relevadas aprovam seu uso neste contexto.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial. En el año 2008 a nivel mundial, el cáncer de pulmón constituyó el 13% (1,6 millones) del total de los tumores diagnosticados y originó el 18% (1,8 millones) de las muertes, situándolo como la principal causa de fallecimiento por cáncer. Constituye una enfermedad única, ya que el agente etiológico representa una industria. El tabaquismo voluntario o involuntario (provocado por el humo ambiental) es causante del 85 al 90% de los casos.<sup>1,2</sup>

En los Estados Unidos constituye la primera causa de muerte por cáncer, se estima que se diagnosticaron 226.000 casos nuevos en el año 2012 (116.000 en hombres y 110.000 en mujeres) y se calcula que se producirán 160.000 fallecimientos debido a esta enfermedad. Solo el 15.9% de los pacientes estarán vivos a los 5 años del diagnóstico.<sup>3</sup>

En nuestro país, durante el año 2011, el cáncer de pulmón presentó una incidencia de 10.296 casos, datos que lo ubican en el cuarto lugar entre ambos sexos. Representa la primera causa de mortalidad por cáncer, con más del 15% de defunciones por esta causa. El cáncer de pulmón afecta sobre todo a personas de entre 60 y 65 años; y menos del 15% de los casos acontecen en personas menores de 30 años.<sup>4</sup>

La variante histológica clasificada como no de células pequeñas (CPNCP) representa aproximadamente el 80 a 85% de los cánceres de pulmón. El estadio de la enfermedad se considera el factor pronóstico más importante, ya que determina las opciones terapéuticas. La tasa de supervivencia global a 5 años es próxima al 16%, estando la misma estrechamente relacionada al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico: 52% para los estadios localizados, 25% para los que presentan afectación ganglionar regional y 3,7% si presentan metástasis a distancia. Desafortunadamente el 85% de los pacientes presentan al momento del diagnóstico un estadio avanzado. La supervivencia en este escenario es de 4 a 6 meses. En este contexto clínico es crucial la realización de una estadificación inicial correcta para la administración de un tratamiento adecuado. En este sentido adquiere especial relevancia la identificación de la afectación linfática mediastínica contralateral y de metástasis a distancia, ya que clasifica a los pacientes como estadios IIIB y IV, excluyéndolos de un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo.<sup>5</sup>

La tomografía computarizada (TC), es la técnica más utilizada en la evaluación de los pacientes con carcinoma pulmonar, y al igual que la resonancia magnética nuclear (RMN) se basa en criterios morfológicos. Teniendo en cuenta que se ha observado infiltración neoplásica en el examen histológico hasta en un 21% de los ganglios menores a 1 cm y que el 40% de aquellos mayores a 1 cm muestran cambios benignos, la TC y la RMN presentan una precisión limitada para el diagnóstico de la infiltración tumoral en ganglios de tamaño normal.

La PET al proporcionar información funcional y detectar células tumorales metabólicamente activas antes de que aparezcan alteraciones morfológicas, podría poner de manifiesto enfermedad en localizaciones clínicamente no sospechadas, o la viabilidad celular posterior al tratamiento. Por lo cual se postula el uso de la PET en diversas situaciones: el estudio de la benignidad o la malignidad de nódulos pulmonares solitarios, la estadificación preterapéutica del cáncer de pulmón, la reestadificación a lo largo del tratamiento, la evaluación pronóstica, la valoración de la respuesta a la terapia y la detección de recurrencias.

## 2. LA TECNOLOGÍA

La tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés "*Positron Emission Tomography*") es un método no invasivo de diagnóstico por imágenes que permite obtener información acerca de la funcionalidad de los tejidos en forma tridimensional. Para ello, se administra una molécula marcada con un radioisótopo y se obtienen imágenes de su distribución espacial en el organismo. La 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-FDG) es el radiotrazador más utilizado en las aplicaciones oncológicas. La detección tumoral se basa en el hipermetabolismo de las células que componen el tumor. Las lesiones malignas tienen un incremento en la actividad metabólica al compararlas con tejidos normales, presentando mayor captación de <sup>18</sup>F-FDG.

Este trazador es captado y luego fosforilado, pero a diferencia de la glucosa no es metabolizada por la vía glucolítica quedando atrapado en la célula. La capacidad de la PET para caracterizar un tumor como maligno depende del grado de captación del radiotrazador, el cual se puede cuantificar a través del índice de captación estandarizado promedio de glucosa (SUV, del inglés *Standardized Uptake Values*) permitiendo una evaluación objetiva de la intensidad de la captación. La sensibilidad para la detección de la radiación emitida depende del tamaño del nódulo y de su avidéz por la <sup>18</sup>F-FDG, estando limitada en aquellas lesiones menores a 8-10 mm y en tumores que sean histológicamente bien diferenciados, hipocelulares o con escasa actividad mitótica. Pueden encontrarse resultados falsos positivos en aquellas patologías causadas por procesos de etiología inflamatoria o infecciosa debido a que los leucocitos y macrófagos activados metabolizan glucosa. En general, se considera un umbral de SUV >2,5 para indicar malignidad, ya que este valor optimiza la sensibilidad y especificidad (85% y 88%, respectivamente).<sup>6-9</sup>

Muchos factores ajenos a la biología tumoral pueden afectar al SUV, como la constitución física, la composición corporal, el nivel de glucemia, la duración del período de absorción, el efecto de volumen parcial, el área donde se encuentra la lesión, el método de reconstrucción de la imagen y la resolución. Más recientemente, el volumen metabólico del tumor (MTV, del inglés *metabolic tumor volume*) y la glucólisis total de la lesión (TLG, del inglés *total lesion*

glycolysis) se han explorado como medidas de la carga tumoral. El MTV indica el volumen del tumor metabólicamente activo, y es evaluado por software. La TLG es el producto de la media del SUV y MTV, y por lo tanto combina la información volumétrica y metabólica. La carga tumoral metabólica de todo el cuerpo se puede determinar mediante la suma de cualquiera de los MTV o TLG del tumor primario, las metástasis nodales, y aquellas distantes. Por lo tanto sirven como un índice del proceso maligno en general en todo el cuerpo.<sup>10</sup>

La realización de la PET se inicia cuando el radiotrazador se inyecta por vía intravenosa en forma de bolo. Hasta la fecha no se han descrito reacciones adversas importantes por la inyección intravenosa de la <sup>18</sup>F-FDG. El radiotrazador no tiene acciones farmacológicas innatas. La dosis de radiación a la cual es sometido el paciente en una exploración con PET es de alrededor de 8 milisieverts (mSv). La dosis del componente TC varía, pero la mayoría de los centros utiliza un protocolo sin contraste "de dosis baja", que añade alrededor de 4 mSv. La dosis total de 12 mSv es similar a una tomografía computarizada de diagnóstico de la misma región del cuerpo.<sup>7</sup>

La escasa información anatómica de la PET limita la localización precisa de los focos de capitación. Los nuevos equipos fusionan la PET con Tomografía Computada (TC) (PET-TC), obteniendo así imágenes con información anatómica y funcional. Si bien los estudios comparativos entre PET y PET/CT son escasos, hay consenso en extrapolar los hallazgos de PET a PET/CT (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.<sup>8</sup>

### **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 pulmón.

### **4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, 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 (Lung Neoplasms[Mesh] OR Lung Cancer\*[tiab] OR Lung Neoplas\*[tiab] OR

Lung tumor[tiab] OR Lung tumors[tiab] OR Pulmonary Cancer\*[tiab] OR Pulmonary Neoplas\*[tiab] OR Pulmonary tumor[tiab] OR Pulmonary tumors[tiab]).

Además, se efectuó una búsqueda adicional para identificar estudios en los que se evaluara la PET en pacientes con nódulo pulmonar solitario con la siguiente estrategia: (Diagnosis/Narrow[filter]) AND (("Solitary Pulmonary Nodule"[Mesh]) AND "Positron-Emission Tomography"[Mesh]).

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

## 5. RESULTADOS

Se seleccionaron 19 meta-análisis, dos estudios de precisión diagnóstica, siete guías de práctica clínica, tres evaluaciones de tecnologías sanitarias y siete políticas de cobertura.

### **Diagnóstico de malignidad en nódulo pulmonar solitario (NPS).**

Cronin y colaboradores publicaron en el año 2008 un meta-análisis cuyo objetivo fue comparar la utilidad diagnóstica de la TC dinámica con contraste, RMN dinámica con contraste, SPECT y PET para predecir malignidad en pacientes que presentan un NPS. Incluyen 44 estudios (2867 pacientes) publicados hasta diciembre 2005. La mayoría de los estudios fueron prospectivos, incluyeron más de 30 pacientes, utilizaron un adecuado test de referencia, describieron bien la población estudiada e incluyeron una población amplia. Fue variable entre los estudios la descripción y calidad del test de referencia, si los evaluadores eran ciegos y el reporte adecuado de los resultados. De un score de 9 puntos, los estudios que evaluaron la TC (n=10) puntuaron entre 5-9 puntos, los de RMN funcional (n=6) entre 3-5 puntos, los que analizaron la PET (n=22) puntuaron entre 4-9 puntos (promedio 6) y los que evaluaron el SPECT (n=6) entre 3-6 puntos. Los resultados se resumen en las siguientes tablas (Nº1,2,3), las cuales muestran diferencias clínicamente no significativas entre los estudios.<sup>11</sup>

**Tabla N°1:** Capacidad diagnóstica de los distintos métodos ante un nódulo pulmonar solitario reportado por Cronin y colaboradores.<sup>11</sup>

	Sensibilidad (*)	Especificidad (*)	VPP	VPN	OR diagnóstico	ABC
TC dinámica con contraste	93% (88-97)	76% (68-97)	80 % (74-86)	95% (93-98)	39,91 (1,21-81,04)	0,93 (0,81-0,97)
RMN dinámica con contraste	94% (91-97)	79% (73-86)	86% (83-89)	93% (90-96)	60,59 (5,56-115,62)	0,94 (0,83-0,98)
SPECT	95% (93-98)	82% (78-85)	90% (83-97)	91% (84-98)	84,5 (34,28-134,73)	0,94 (0,83-0,98)
PET	95% (93-97)	82% (77-88)	91% (88-93)	90% (85-94)	97,31 (6,26-188,37)	0,94 (0,83-0,98)

(\*) Presencia de heterogeneidad significativa

**Tabla N°2:** Likelihood Ratio de los distintos métodos diagnósticos ante un nódulo pulmonar solitario reportado por Cronin y colaboradores.<sup>11</sup>

	LR +	LR -
TC dinámica con contraste	3,9 (2,4–5,4)	0,1 (0,03–0,16)
RMN dinámica con contraste	4,6 (3 –6,1)	0,08 (0,03–0,12)
SPECT	5,3(4–6,3)	0,06 (0,04–0,08)
PET	5,4 (3,6–7,3);	0,06 (0,02–0,09)

<b>Tabla N°3:</b> Probabilidad post test de cáncer de pulmón luego de un método diagnóstico positivo reportado por Cronin y colaboradores. <sup>11</sup>		
	Probabilidad post test de cáncer de pulmón ante probabilidad pre test del 3%	Probabilidad post test de cáncer de pulmón ante probabilidad pre test del 17%
TC dinámica con contraste	10,8%	45%
RMN dinámica con contraste	12,4%	48%
SPECT	13,7%	50%
PET	14,4%	53%

Barger y colaboradores publicaron en el año 2013 los resultados de un meta-análisis sobre el rendimiento diagnóstico de la PET en dos tiempos en el diagnóstico de malignidad de NPS. Un total de 10 artículos con 816 pacientes y 890 nódulos pulmonares fueron incluidos. Todos ellos publicados antes de enero de 2011. El examen patológico o el seguimiento clínico fueron utilizados como patrón de referencia. Todas las publicaciones definieron NPS como en una estructura menor de 3 cm de tamaño. La sensibilidad encontrada fue del 85% (IC 95%: 82 -89) con una especificidad del 77% (IC 95%: 72 -81). El Likelihood Ratio positivo (LR+) fue del 2,7 (IC 95%: 1,4 a 5,2) y el negativo (LR-) de 0,26 (IC 95%: 0,14-0,49). El Odds ratio diagnóstico fue de 11 (IC 95%: 3,8 a 32,2). Se encontró heterogeneidad significativa en la sensibilidad ( $I^2 = 77\%$ ) y especificidad ( $I^2=90,3\%$ ).<sup>12</sup>

Zhang y colaboradores publicaron en el año 2013 los resultados de un meta-análisis para evaluar el rendimiento diagnóstico de la PET/TC con realizada en dos oportunidades o tiempos (realizada entre 1,5 hs y 4 hs de la primera medición) y un solo tiempo. La búsqueda se realizó en el mes de noviembre en distintas bases de datos bibliográficas, incluyéndose en el análisis final un total de ocho artículos, con un total de 415 pacientes y 430 nódulos. El estándar de oro fue el examen patológico o el seguimiento clínico. La PET/TC dual demostró una sensibilidad del 79% (IC 95%: 74-84) y una especificidad del 73% (IC 95%: 65 a 79), con un ABC de 0,82. La PET/CT de un solo tiempo demostró una sensibilidad de 77% (IC 95%: 71,9-82,3) y una especificidad de 59% (IC 95%: 50,6 - 66,2) con un ABC de 0,82. La heterogeneidad encontrada fue significativa en la sensibilidad y la especificidad de ambos métodos.<sup>13</sup>

Divisi y colaboradores publicaron en 2010 un estudio en el que se comparó la capacidad diagnóstica para detectar malignidad de la PET/TC frente a la TC en pacientes con NPS. Para ello, los autores reportan los resultados de 124 pacientes que presentaban un nódulo pulmonar

solitario no calcificado que realizaba con contraste, a los que se sometió a una PET/TC preoperatoria. El diagnóstico postoperatorio fue cáncer de pulmón en 54 individuos, en 47 metástasis y en 23 lesiones benignas. En los pacientes con nódulos menores a 1 cm la PET/TC presentó la mayor sensibilidad (95% versus 73%,  $p<0,01$ ) y precisión (82% versus 43%,  $p<0,01$ ), no observándose diferencias en la especificidad (72% versus 64%,  $p=NS$ ) al compararla con la TC. En las lesiones con un diámetro entre 1-1,5 cm, no se observaron diferencias en la sensibilidad (95% versus 97%,  $p=NS$ ) y precisión diagnóstica (73% versus 71%,  $p=NS$ ) entre ambos métodos, aunque la TC presentó mayor especificidad (87% versus 80%,  $p<0,01$ ).<sup>14</sup>

Chang y colaboradores publicaron en 2010 un estudio cuyo objetivo fue evaluar la capacidad diagnóstica la PET versus la PET/TC en pacientes con nódulo pulmonar solitario. Para ello someten a 117 pacientes a una PET/TC, la cual fue interpretada como PET sola y en forma conjunta con la TC. Los resultados se informan en la tabla N°4. La PET diagnóstico correctamente al 85% de los nódulos, mientras que la fusión PET/TC aumentó la precisión a 89% (p no reportada).<sup>15</sup>

**Tabla N°4:** capacidad diagnóstica la PET versus la PET/TC en pacientes con nódulo pulmonar solitario, según Chang y colaboradores.<sup>15</sup>

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PET solo	90,7%	82,4%	75%	93,8%
PET TC	88,4%	89,2%	82,6%	93%

#### **Detección de metástasis ganglionar mediastinal.**

Silvestri y colaboradores en el año 2013 realizaron una revisión sistemática con meta-análisis que fue utilizada como evidencia para la elaboración de las recomendaciones del Colegio Americano de Médicos del Tórax. Incluyeron 19 estudios con un total de 2014 pacientes. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) reportados fueron 62%,90%,63%y 93% respectivamente. Mientras que los mismos resultados de la PET (45 estudios con un N=4105) fueron de 80%,88% 75% y 91%. Los resultados obtenidos al analizar los datos aportados por 43 estudios (N=7368) sobre la precisión de la TC, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPP fueron de 55%, 81%, 58%,83%.<sup>16</sup>

Yihua Wu y colaboradores publicaron en el año 2013 un meta-análisis con el objetivo de comparar la utilidad de la PET/TC versus la PET y la TC para la correcta estadificación. En total, 56 estudios con 8699 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

La descripción de los resultados al evaluar metástasis a distancias es descripta bajo el apartado correspondiente en este mismo documento. Al evaluar la estadificación ganglionar mediastinal solo evaluaron a la PET/TC. Un total de 27 estudios con un total de 3.284 pacientes fueron incluidos. La sensibilidad y especificidad informadas fue de 72% (IC 95%: 65-78%) y 91% (IC 95%: 86-94%), respectivamente. Los LR positivo y negativo fueron 7,6 (IC 95%: 5,2 - 11,1) y 0,31 (IC 95%: 0,25 - 0,39), respectivamente. El área bajo la curva fue de 0,88 (IC95%: 0,85 - 0,91). Se realizaron dos análisis de subgrupos enfocándose en aquellos pacientes con tumores menores a 3 cm y cuando el estudio se realizó en áreas endémicas para tuberculosis. En la primera de las situaciones tres estudios evaluaron la eficacia de la PET en un total de 477 pacientes. La sensibilidad, especificidad, LR positivo, LR negativo, los VPP, VPN y el área bajo la curva fue 51% (IC 95%: 40- 61%), 98% (IC 95%: 96 – 99%), 41,4 (IC 95%: 2,9 - 595,1), 0,51 (IC 95%: 0,41- 0,62), 76 (IC 95%: 7-776) y 0,42, respectivamente. En aquellas zonas con una alta prevalencia de tuberculosis la sensibilidad, especificidad y ABC fueron menores 64% (IC 95%: 57 – 70%) 89% (IC 95%: 87-91%), 0,80 respectivamente.<sup>17</sup>

Lian-Ming Wu y colaboradores publicaron en el año 2012 una revisión sistemática con el objetivo de comparar la utilidad de la PET/TC versus la RMN con difusión en la estadificación ganglionar de pacientes con CPNPC. Incluyeron un total de 19 estudios publicados hasta diciembre 2011 (2845 pacientes con cáncer de pulmón), de los cuales 7 eran retrospectivos y 11 prospectivos. La calidad de los estudios en general fue buena, puntuando todos por encima de 9 (para un máximo de 14) en la escala de calidad de QUADAS. La mayor limitación fue que en varios estudios los evaluadores no eran “ciegos” a los resultados de otras imágenes. Los resultados se resumen en la tabla N°5. El Odds Ratio de diagnóstico de la RMN fue estadísticamente superior al de la PET ( $p < 0,01$ ). Los autores concluyen que la RMN con difusión tiene una elevada especificidad y podría ser una alternativa diagnóstica no invasiva para estadificar adenopatías hiliares y mediastinales en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas.<sup>18</sup>

**Tabla N°5:** Capacidad diagnóstica de la PET/TC vs RMN con difusión para la estadificación ganglionar en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas reportados Wu y col.<sup>18</sup>

Método de imágenes	Nro. de estudios	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	LR+ (IC 95%)	LR- (IC 95%)	Odds Ratio diagnóstico
RMN con difusión	3	72% (63%-80%)	95% * (85-98%)	13,80 (4,54-41,95)	0,29 (0,21- 0,4)	47,32 <sup>Ω</sup> (13,8-162,26)
PET/TC con 18F-FDG	17	75% (68%-81%)	89% (85%-91%)	6,67 (5,20-8,56)	0,28 (0,22-0,37)	23,41 (16,06-34,13)

(\*)p=0,02    (<sup>Ω</sup>)p=<0,01

Wang y colaboradores publican en 2012 un meta-análisis con el objetivo de evaluar cuál es el valor predictivo negativo de la PET y PET/TC para detectar metástasis ganglionares mediastinales en pacientes con CPNPC con estadio I. El objetivo secundario fue identificar factores de riesgo asociados a la presencia de metástasis ocultas. Incluyen 10 estudios publicados hasta febrero 2011, en los que se comparó la capacidad diagnóstica contra un patrón de oro definido como mediastinoscopía, disección de ganglios por toracoscopia o biopsia ganglionar. La calidad de los estudios promedio fue de 13 puntos (evaluada por la escala de STARD, la cual puntúa de 0 a 16 puntos). El meta-análisis incluyó 1122 pacientes con estadio T1-2N0, reportándose un VPN sumario para metástasis mediastinales fue de 0,93 (IC 95% 0,91-0,95) con presencia de heterogeneidad (p=0,04). La histología de adenocarcinoma (RR 2,7; IC95%: 1,7-4,5) y una captación elevada de la PET en la lesión primaria se asociaron a mayor riesgo de presentar metástasis ocultas en estos pacientes.<sup>19</sup>

#### **Detección de metástasis a distancia.**

Yihua Wu y colaboradores publicaron los resultados de un meta-análisis sobre la utilidad de la PET/TC para detectar metástasis en pacientes con cáncer de pulmón. Su metodología fue descrita en el apartado correspondiente a la detección de metástasis ganglionares. Un total de cuatro estudios con 360 pacientes se incorporaron al análisis en este contexto clínico. La sensibilidad fue de 77% (IC95%: 47-93%), y la especificidad del 95% (IC95%: 92 – 97%), con un ABC de 0,96 (IC95%: 0,94-0,97). Un solo estudio con 51 pacientes evaluó el rendimiento diagnóstico de la PET/TC en la detección de metástasis suprarrenales. Usando un valor de SUV mayor a 2,7 como criterio diagnóstico, reporto una sensibilidad del 89% con una especificidad del 88%. Al evaluar el rendimiento diagnóstico en la detección de metástasis

cerebrales, dos estudios con 546 pacientes fueron encontrados, ambos metodológicamente diferentes por lo que no se pudo realizar análisis combinado. Uno de ellos se realizó con medio de contraste al realizar la CT, mientras que en el otro no. La sensibilidad de estos dos estudios fueron 27% y 24%, y mientras que las especificidades fueron de 98% y 100% respectivamente.<sup>17</sup>

Li y colaboradores publicaron en el año 2013 un meta-análisis sobre la exactitud diagnóstica de la PET/TC en la detección de metástasis a distancia. Se analizaron un total de 9 estudios (n=780 pacientes). El análisis histopatológico, el seguimiento clínico o a través de imágenes sirvieron como patrón de referencia. La sensibilidad y especificidad reportadas fueron 92% (IC95%: 69 – 98%) y 97% (IC95%: 94-98%) respectivamente. El ABC fue de 0,98 (IC 95%: 0,96 – 0,99). El LR positivo y el LR negativo fueron 28,4 (IC95%:14,0-57,5) y 0,08 (IC95%: 0,02 - 0,37), respectivamente.<sup>20</sup>

#### **Detección de metástasis a óseas.**

Qu y colaboradores publicaron en el año 2012 un meta-análisis sobre la utilidad de la PET, PET/ TC, RMN y centellograma para detectar metástasis óseas en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón. Se incluyeron un total de 17 estudios publicados hasta agosto 2010 (n=2940 pacientes). Se evaluó la capacidad diagnóstica de estos métodos comparándolos con la anatomía patológica o el seguimiento clínico de por lo menos tres meses. Todos los estudios puntuaron más de 8 puntos en la escala de QUADAS (máximo 14 puntos), siendo los mismos de intermedia calidad metodológica. Los resultados desde una perspectiva del paciente se reportan en la siguiente tabla N°6, en la que puede observarse que la PET/TC fue superior a los restantes métodos en términos de sensibilidad, especificidad y Odds ratio diagnóstico.<sup>21</sup>

<b>Tabla N° 6:</b> Capacidad diagnóstica de diferentes métodos para detectar metástasis óseas por cáncer de pulmón reportados por Qu y colaboradores. <sup>21</sup>				
	Sensibilidad	Especificidad	Odds Ratio Diagnóstico	ABC
PET/TC	92% (88-95%)*	98% (97–98%)*	449,2 (p<0,001)	0,99
PET	87% (81-92%)	94% (92–96%)	118,3	0,96
RMN	77% (65-87%)*	92% (88–95%)	38,3	0,96
Centellograma	86% (82–89%)*	88% (86–89%)*	63,4	0,95
<i>(IC 95%). (*) Presencia de heterogeneidad.</i>				

Liu y colaboradores publicaron en el año 2011 otra revisión sistemática sobre la utilidad de la PET, RMN y el centellograma para la detección en el mismo contexto clínico.

Incluyeron 34 estudios publicados hasta enero 2010 (n=5776 pacientes), los cuales cumplían con casi todos los criterios evaluados por los autores de calidad metodológica, exceptuando que los evaluadores no eran ciegos a otros resultados al momento de determinar el resultado de la PET. El patrón de referencia fue el resultado histopatológico y/o el seguimiento clínico-radiológico. Los resultados se resumen en la tabla N° 7. No se detectaron diferencias en la sensibilidad entre la PET y el centellograma (p=NS), aunque ambos presentaron mayor sensibilidad que la RMN (p<0,05). La especificidad y el Odds Ratio de la PET fueron significativamente mayores que los de la RMN y centellograma. EL ABC de la PET también mostró una mayor precisión que los otros dos métodos diagnósticos. Cuando se analizó el subgrupo de pacientes que realizaron PET o PET/TC, la sensibilidad de esta última y el Odds Ratio fueron significativamente mayores que los de la PET convencional (sensibilidad 94,6% vs 87,5% y Odds Ratio 663,1 vs 149).<sup>22</sup>

<b>Tabla N°7:</b> Capacidad diagnóstica de diferentes métodos para detectar metástasis óseas por cáncer de pulmón reportados por Liu y colaboradores. <sup>22</sup>					
	Nro. de estudios	Sensibilidad	Especificidad	Odds Ratio diagnóstico	ABC
PET	8 (2446) <sup>Ω</sup>	91,9% (88,8-94,3)	96,8% (96- 97,6)	365,5 (138- 968,1)	0,93
RMN	3 (258) <sup>Ω</sup>	80,0% (67,0- 89,6)	90,6% (85,8-94,3)	53,8 (8,3- 347,5)	0,9
Centellograma	11 (1537) <sup>Ω</sup>	91,8% (89,1- 94,1)	68,8% (65,8-71,6)	34,4 (17,5-67,3)	0,86
<sup>Ω</sup> (cantidad de pacientes)					

### **Evaluación de la Respuesta al tratamiento.**

De Cabanyes y colaboradores publicaron en el año 2010 un meta-análisis cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de los diferentes métodos diagnósticos disponibles para re-estadificar pacientes con cáncer de pulmón estadio IIIa, luego de un tratamiento de inducción. Los resultados fueron comparados contra la anatomía patológica. En el caso de métodos diagnósticos con resultado anatomopatológico (por ej. EBUS, biopsia transbronquial, mediatinoscopia, etc), solo se requería confirmar el resultado en el caso que el mismo fuera

negativo, situación en la cual el patrón de oro era la anatomía patológica de la exploración quirúrgica. Incluyen 32 estudios publicados hasta 2009, cuya calidad metodológica no fue evaluada. Los resultados se resumen en la tabla N°8.<sup>23</sup>

<b>Tabla N°8:</b> Capacidad diagnóstica de diferentes métodos para la re-estadificación mediastinal luego de terapia de inducción reportados por De Cabanyes. <sup>23</sup>					
	Nro de estudios	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos
TAC	6 (n=190)	63%	70%	34%	31%
PET	12 (n=453)	63%	70%	34%	26%
1ra mediastinoscopía	2 (n=85)	89%	-	-	9%
Re mediastinoscopía	5 (n=515)	63%	-	-	22%
Métodos diagnósticos con biopsia (*)	5 (n=191)	84%	-	-	14%
Toracoscopía	1 (n=53)	62%	-	-	24%
(*) EBUS(Ecobroncoscopia lineal), EUS(ecografía endoscópica), biopsia transbronquial con aguja fina					

Rebollo-Aguirre y colaboradores publicaron en el 2010 una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de la PET para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón candidatos a tratamiento neoadyuvante. Incluyen 9 estudios prospectivos de baja-intermedia calidad metodológica publicados hasta agosto 2006, en los cuales el resultado de la PET se comparaba con la anatomía patológica, el seguimiento clínico mayor a un año u otros estudios diagnósticos. El tratamiento neoadyuvante se basó en quimioterapia con o sin radioterapia. El rango de sensibilidad de la PET para predecir respuesta tumoral fue de 80-100%, con una especificidad de 0-100%, VPP 42,9-100% y VPN de 66,7-100%. La sensibilidad global para la re-estadificación mediastinal luego del tratamiento fue de 63,8% (IC95%: 53,3–73,7%), con una especificidad global de 85, 3% (IC95%: 80,4-89,4%) y un ABC de 0,79. Los autores concluyen que la PET no debe ser utilizada como único método diagnóstico para la re-evaluación de los ganglios mediastinales luego del tratamiento neoadyuvante.<sup>24</sup>

## Pronóstico

Paesmans y colaboradores publicaron en el 2010 una revisión sistemática con el objetivo de evaluar si el valor del SUV es un factor pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas. Se incluyeron un total de 21 estudios publicados, todos ellos publicados antes de enero de 2009 (n=2637 pacientes). La puntuación promedio fue del 54% (rango 27-68%) en la escala elegida para evaluar su calidad metodológica. La captación elevada en PET fue un marcador de pobre sobrevida (HR 2,08 IC 95% 1,7 -2,6).<sup>25</sup>

Nair y colaboradores publicaron en 2009 una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre el grado de captación de <sup>18</sup>F-FDG y el riesgo de recurrencia y/o muerte en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas, estadio I, tratados quirúrgicamente. Para ello incluyen 9 estudios retrospectivos (n=1166) publicados hasta agosto 2008, con un seguimiento promedio de 26 a 46 meses. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue regular. El valor de corte para determinar alta o baja captación osciló entre 2,5 y 10. La sobrevida global y/o libre de enfermedad promedio en los pacientes con alta captación fue de 70% (rango 17-87%) frente al 88% (rango 74-100%) en los individuos con baja captación al evaluarse a los 2 o 5 años. Esta diferencia fue significativa en 5 de los estudios incluidos; en dos de los restantes se observó una tendencia no significativa y en los dos últimos no se analizó si la diferencia era estadísticamente significativa o no. Tres de los estudios efectuaron un análisis ajustado por edad (1 estudio), estadio tumoral (T1a vs T1b, dos estudios) e histología (3 estudios). En uno de ellos, la captación elevada se asoció a 8,6 veces más riesgo de mortalidad o recaída (HR 8,6; IC 95%: 1,4-245), no siendo la relación estadísticamente significativa en los restantes dos estudios.<sup>26</sup>

Berghams y colaboradores publicaron en 2008 una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar si el grado de captación en una PET del tumor primario de pulmón era un factor predictor de sobrevida en pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas. Esta publicación fue realizada en nombre del Grupo de Trabajo Europeo de Cáncer de Pulmón (del inglés, European Lung Cancer Working Party). En el mismo se incluyeron 13 estudios (n=1474) publicados hasta junio 2006. La mayoría de ellos incluyeron a pacientes con estadios I a III/IV. Se utilizó un valor de SUV corregido por el peso corporal. En 11 de los cuales identificaron que una elevada captación se asociaba con mal pronóstico (HR global 2,27; IC95%: 1,7-3).<sup>27</sup>

De Geus-Oei y colaboradores publican en 2007 una revisión sistemática (sin meta-análisis) con el objetivo de evaluar si la PET predice la respuesta al tratamiento y/o se asocia al pronóstico del paciente. Efectuaron una búsqueda sistemática en julio 2006. Incluyeron un total de nueve estudios que evaluaban si la PET podía predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con CPNCP en estadios localmente avanzados. Si bien los mismos son muy heterogéneos, todos reportan que la PET puede predecir una respuesta al tratamiento, en forma más confiable y

temprana que los métodos tradicionales. En pacientes con estadíos avanzados la información respecto a su utilidad es limitada. Al evaluar el papel en el pronóstico encontraron 11. Todos ellos reportaron que una baja captación en el tumor primario al momento del diagnóstico se asociaba con mejor supervivencia global y libre de enfermedad. Cuatro estudios reportaron el valor pronóstico de la PET luego de un tratamiento de inducción. Todos ellos concluyeron que el grado de captación en la PET era un factor pronóstico, observando que aquellos que remitían la captación luego de la terapia de inducción tenían mejor pronóstico que aquellos que presentaban captación residual. Dos estudios evaluaron el valor pronóstico de la PET ante pacientes con recurrencia, encontrando que los pacientes con menor captación presentaban mejor supervivencia.<sup>28</sup>

### Diagnóstico de recurrencia posterior al tratamiento quirúrgico.

He y colaboradores publicaron en 2013 un meta-análisis donde se evaluó la utilidad de la PET, PET/TC y los estudios de imágenes convencionales (EIC) (centellograma óseo, RMN o TC) en la re-estadificación de pacientes con CPNCP luego de la cirugía. Para el análisis de efectividad se incluyeron 13 estudios (n=1035). Todos fueron en el contexto de investigar recurrencia (alguno de ellos ante una sospecha clínica o luego de un periodo de seguimiento esperado) del cáncer de pulmón siendo el patrón de referencia el análisis histológico o el seguimiento clínico. Tres estudios compararon de manera directa la PET frente a EIC, la sensibilidad fue de 95% (IC95%: 89–98%) versus 80% (IC95%: 71–87%) respectivamente. La especificidad reportada de cada método fue de 88% (IC95%: 79–93%) y 76% (IC95%: 66–84%). Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$  y  $0,04$  respectivamente). Otros tres estudios compararon la PET/TC frente a EIC, la sensibilidad y especificidad fueron mayores para la PET/TC (86% (IC 95%:71–95%) y 60% (IC95%:41–77%) sin embargo no alcanzaron significancia estadística. Al realizar una meta-análisis de todos los estudios y comparaciones directas tanto la PET como PET/TC demostraron de manera significativa mayor sensibilidad y especificidad al ser comparadas con el uso de EIC (Ver resultados en tabla N° 9).<sup>29</sup>

**Tabla N° 9:** Capacidad diagnóstica de diferentes métodos para la re-estadificación en el contexto de recurrencia de la enfermedad reportados por He y colaboradores.<sup>29</sup>

Estudio	Sensibilidad	Especificidad	ABC
PET	94% (91–97)	84% (77–89%)	0,90
PET/TC	90% (84–95)	90% (87–93%)	0,95
EIC	78% (0,71–0,84)	80% (75–84%)	0,84
(IC 95%)			

## **Estadificación en tumores de Células Pequeñas**

Ruben y colaboradores publicaron en 2012 un meta-análisis de costos sobre la utilidad de la PET en la estadificación de pacientes con CPcp. Para el análisis de efectividad incluyeron 22 estudios (n=1663), de los cuales en 11 el resultado de la PET inicial había sido comparado con un abordaje clínico-patológico; ocho de los estudios eran prospectivos siendo el resto retrospectivos. Los costos fueron estimados de acuerdo a los costos promedio de Medicare de Australia de 2010, con una perspectiva gubernamental. La estadificación convencional incluyó los costos de TC de cerebro, tórax abdomen y pelvis, centellograma, hepatograma y química sanguínea. Los costos de la estadificación con PET incluyeron además de este estudio una TC de tórax y cerebro y análisis de sangre. La sensibilidad de la PET fue del 100% con una especificidad superior al 90%. La PET/TC tuvo mayor especificidad que la convencional en el único estudio encontrado (100% versus 83%, p=no reportada). Los estudios sugieren que la estadificación con PET alteraría la conducta terapéutica en el 28% de los casos, comparado con la estadificación convencional. La utilización de la PET permitiría indicar radioterapia curativa a un 6% de pacientes que con la estadificación convencional no hubieran sido candidatos y evitaría dar radioterapia innecesaria a un 9%. Los costos de ambas estrategias son similares: 1603 dólares australianos por paciente incluyendo la PET en la estadificación y 1610 dólares australianos con la estadificación convencional; sin embargo la primera estrategia podría ahorrar 2752 dólares por año de vida ganado teniendo en cuenta los costos evitados por tratamientos innecesarios o por no tratar pacientes potencialmente curables por una inadecuada estadificación. Esto implica para el gobierno australiano evitar un gasto de 540.354 dólares por año por radioterapia innecesaria.<sup>30</sup>

### **5.1 Guías de práctica clínica**

En el año 2012 fue publicado el Consenso Argentino Inter-Sociedades sobre carcinoma de pulmón no células pequeñas. En las mismas el uso de PET/TC está recomendado en dos situaciones. En aquellos pacientes portadores de NPS sin diagnóstico histológico cuando el mismo sea mayor a 8 mm y posean una probabilidad pretest mayor al 60%. La segunda recomendación es la estadificación mediastinal y de alteraciones extra pulmonares en aquellos pacientes que pueden ser tratados con intento curativo.<sup>31</sup>

La Sociedad Argentina de Radiología publicó la guía de recomendaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen en base a documentos utilizados por países de la Comunidad Europea. En esta publicación se presentan las recomendaciones para profesionales sanitarios con capacidad de enviar pacientes a los servicios de diagnóstico por imágenes, para garantizar la plena justificación y la optimización de todos los exámenes que se realicen.

En la misma establecen que si bien la PET es un estudio costoso comparativamente a la TC y RMN, su uso en pacientes con CP permitiría detectar pequeños focos metastásicos obviando otras exploraciones o la realización de una intervención quirúrgica inadecuada. Además la PET permitiría evaluar la viabilidad de masas residuales posterior al tratamiento. No menciona a la PET dentro de los estudios a realizar ante un nódulo pulmonar solitario.<sup>32</sup>

En consenso nacional de México, publicado en el año 2013 recomienda realizar PET/TC en pacientes con nódulo pulmonar solitario y lesiones focales pulmonares de más de 1 cm, especialmente en la detección temprana de lesiones pulmonares potencialmente malignas, o para descartar las lesiones sugestivas en pacientes de bajo riesgo. Sus beneficios podrían evitar cirugías innecesarias en pacientes de bajo riesgo, así como la realización de cirugías curativas en aquellos de alto riesgo (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B). Es el método no invasivo ideal para la evaluación de los ganglios mediastinales y se considera de elección en los centros donde se cuente con el recurso. Tiene un alto VPN, aunque su VPP es bajo, por lo que todo ganglio considerado sospechoso por este método debería ser sometido a estudio patológico por métodos invasivos, independientemente del tamaño y previo a cualquier decisión terapéutica (Nivel de evidencia 1, recomendación A). También es el estudio de elección para identificar enfermedad metastásica oculta en aquellos centros que cuenten con el recurso.<sup>9</sup>

Las recomendaciones publicadas por el Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP, del inglés American College of Chest Physicians) fueron actualizadas en el año 2013. Al evaluar el consenso sobre los pacientes con NPS las mismas recomiendan como primer paso estimar la probabilidad pretest de malignidad, cualitativamente utilizando el juicio clínico o cuantitativamente utilizando un modelo validado (Clínica Mayo o predictores independientes de malignidad). En pacientes con NPS con al menos 8 a 10 mm de diámetro y un riesgo bajo a moderado (5-65%) se recomienda la realización PET/TC. En aquellos pacientes con diagnóstico de CP y candidatos a resección curativa se recomienda la realización de PET/TC para evaluar la presencia de metástasis (excepto el cerebro) (Grado de recomendación 1B)<sup>16,33</sup>

La guía de práctica clínica para el tratamiento del Cáncer de Pulmón de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, European Society of Medical Oncology) menciona al PET/CT como el método que ofrece la mayor sensibilidad para la evaluación de la metástasis en los ganglios linfáticos del mediastino y distancia. En el algoritmo sugerido para la estadificación ganglionar lo correogional en los pacientes con CPNCP no metastásico la menciona como primer método a utilizar adaptándose a las recomendaciones publicadas por el Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP, del inglés American College of Chest Physicians).<sup>1,34</sup>

Las guías de recomendaciones de la Red Nacional Integral del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN, National Comprehensive Cancer Network), adhiere a las recomendaciones formuladas

por el Colegio Americano de Médicos del Tórax.<sup>3</sup> En otro documento al referirse a la indicación de PET/TC en aquellos pacientes con histología de células pequeñas recomienda su uso solo si se sospecha enfermedad limitada. No es recomendado su uso en el seguimiento de rutina.<sup>35</sup>

El organismo de evaluación de tecnologías del Reino Unido (NICE, del inglés National Institute for Health and Clinical Excellence) en el año 2011 publicó una guía de práctica clínica sobre cáncer de pulmón. En ella considera que todo paciente candidato a tratamiento quirúrgico potencialmente curativo, debe ser sometido previamente a una PET/TC. En este sentido, consideran que en pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico y una TC donde se evidencie ganglios mediastinales menores a 1 cm (baja probabilidad de compromiso mediastinal) la PET/TC debe ser el primer método diagnóstico a realizar. En pacientes con adenopatías de 10-20 mm (intermedia probabilidad de compromiso mediastinal), debe realizarse al paciente en primera instancia una PET/TC o un Ecobroncoscopia lineal (del inglés, EBUS-Endobronchial Ultrasonography) con biopsia transbronquial o biopsia con aguja fina. Los resultados positivos de la PET/TC deben ser confirmados histológicamente, excepto ante la presencia de metástasis a distancia o cuando la probabilidad de compromiso ganglionar por el cáncer es muy alto (por ej. ante una cadena ganglionar positiva). En pacientes candidatos a tratamiento curativo, en los que se les detecta una metástasis aislada la misma debe ser confirmada histológicamente o mediante otra técnica de imágenes.<sup>36</sup>

## 5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Un documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias publicada en el año 2012 en Italia por la Agencia Nacional de los Servicios Regionales de Salud (Age.na.s del italiano, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali) llegó a la conclusión de que el uso de la PET en la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas es adecuado. El nivel de evidencia para la precisión diagnóstica fue juzgado como moderado.<sup>37</sup>

Una Evaluación de Tecnologías Sanitarias publicada por el Grupo de Cuidados de Cáncer de Ontario en 2010 analizó la evidencia disponible para recomendar el uso de PET/TC en el planeamiento de la terapia radiante, concluyendo que por el momento para esta indicación la PET/TC debe utilizarse solo en protocolos de investigación.<sup>38</sup> En el año 2009 otro documento publicado por la misma institución, analizó la evidencia disponible para recomendar el uso de PET/TC en pacientes con cáncer de pulmón a células pequeñas. Recomienda su uso en individuos que sean potencialmente candidatos a adicionar radioterapia. Consideran que la evidencia es insuficiente para recomendar o no el uso de PET para valorar la respuesta al tratamiento, diagnosticar una recurrencia o re-estadificación. Tampoco encuentran evidencia suficiente para recomendar a favor o en contra en pacientes con metástasis única candidatos a radiocirugía o metastasectomía.<sup>39,40</sup>

### 5.3 Políticas de cobertura

Existe concordancia entre algunos financiadores públicos y privados de distintas regiones del mundo (NICE, Ontario, Medicare USA, Aetna, Cigna, BlueCross BlueShield, Medicare Australia) de solventar financieramente la PET o PET/TC en aquellos pacientes con un nódulo pulmonar mayor a 1 cm y menor a 4 cm para realizar el diagnóstico de malignidad. En aquellos pacientes que ya posean diagnóstico de tumores no células pequeñas, para la estadificación inicial y re-estadificación. Cuando la histología demuestra tumores células pequeñas solo en la estadificación cuando impresiona que la enfermedad se encuentra en estadio localizado.<sup>40-43</sup> La financiadora de salud BlueCross BlueShield expande los requisitos necesarios para su cobertura en ciertas circunstancias. Si la solicitud es para la re-estadificación después de realizar quimioterapia o radioterapia nunca antes de 12 semanas después de la finalización, a menos que haya un cambio en los hallazgos clínicos o de imágenes sugestivas de recidiva, progresión, o se considera un cambio en el tratamiento.<sup>44</sup>

Desde el año 2012 en Uruguay, el Fondo Nacional de Recursos presta cobertura en dos situaciones. En paciente con NPS y alto riesgo quirúrgico, o cuando los resultados en los EIC y la biopsia no son concluyentes para decidir conducta, o no es posible realizar la biopsia. En pacientes con CPNCP para la estadificación inicial si son potencialmente resecables. También en aquellos pacientes operables, pero que presenten compromiso ganglionar de extensión dudosa por TC y poder definir la mejor estrategia terapéutica. O luego de completado el tratamiento inicial propuesto, si persisten dudas de progresión de la enfermedad. Antes de la realización de neurocirugía o radiocirugía en aquellos pacientes con metástasis encefálica única, para confirmar que sea el único sitio de metástasis.<sup>45</sup>

### 5.4 Costos

En Argentina el costo aproximado de la PET/TC oscila entre los AR\$4500 - AR\$5500 (pesos argentinos febrero/2014) equivalentes a U\$575 - U\$705 (dólares estadounidenses febrero/2014). Estos valores incluyen materiales descartables y los medios de contraste. Los valores del resto de las prácticas varían de acuerdo al número total de regiones a estudiar. A manera de ejemplo los valores de la TC multislice de 64 filas AR\$2500 (U\$320 - incluye encéfalo, tórax y abdomen completo). El Centellograma óseo (Tc 99m) AR\$900 (U\$115). La RMN (1.5 tesla, campo alto) de tórax, encéfalo y la totalidad de la columna AR\$900(U\$115), AR\$ 800(U\$105) y AR\$2500 (U\$320) respectivamente.

## 6. CONCLUSIONES

La evidencia encontrada es de buena calidad metodológica. En pacientes con NPS su uso estaría justificado ya que podría definir tempranamente su malignidad pudiendo planificar las

alternativas quirúrgicas o invasivas para la confirmación histológica, o de lo contrario realizar exámenes de control. En la estadificación de pacientes con CPNCP la PET o PET/TC presenta mayor precisión debido a una mayor sensibilidad y especificidad que los EIC. Asimismo se mostró superior a EIC en la detección de recurrencia. Su uso con el único motivo de realizar una evaluación pronóstica o control de la respuesta al tratamiento no está justificado. En pacientes con CPcp solo está justificada en aquellos con sospecha de encontrarse en estadio limitado a un campo de radioterapia, ya que podría alterar la conducta terapéutica evitando la utilización de radioterapia de manera innecesaria. En las recomendaciones de distintas sociedades internacionales su uso ha sido incorporado como estándar de cuidado en estos pacientes en las indicaciones antes mencionadas. Las políticas de cobertura relevadas aprueban su uso en este contexto.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): 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:vii56-64.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. Mar-Apr 2011;61(2):69-90.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. *Version 2.2014*. : National Comprehensive Cancer Network; 2014: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). Accessed 18.01.2014.
4. Análisis de situación de salud (ASIS). Cáncer en Argentina (2011). *Boletín de Vigilancia Epidemiológica del INC: Instituto Nacional del Cáncer*; 2013: <http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/30-Boletin-de-Vigilancia-Epidemiologica-del-INC.pdf>.
5. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. Aug 19 2010;363(8):733-742.
6. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. *CADTH technology overviews*. 2010;1(4):e0128.
7. Carreras Delgado JL. Tomografía por emisión de positrones (PET) en neumología. *Archivos de Bronconeumología*. 2002;38(08):345-347.
8. Pinilla I, Gómez León N. Utilidad de la PET/TC en el cáncer de pulmón. *TITLEREVISTA*. 2014;56(01):248-260.
9. Oscar Arrieta, Enrique Guzmán-de Alba, Luis Felipe Alba-López, et al. Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Revista de Investigación Clínica*. 2013;65(Supl1):s5-s84.
10. Obara P, Pu Y. Prognostic value of metabolic tumor burden in lung cancer. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. Dec 2013;25(6):615-622.
11. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. Mar 2008;246(3):772-782.
12. Barger RL, Jr., Nandalur KR. Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Academic radiology*. Feb 2012;19(2):153-158.
13. Zhang L, Wang Y, Lei J, Tian J, Zhai Y. Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. Sep 2013;54(7):770-777.
14. Divisi D, Di Tommaso S, Di Leonardo G, Brianzoni E, De Vico A, Crisci R. 18-fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computerized tomography versus computerized tomography alone for the management of solitary lung nodules with diameters inferior to 1.5 cm. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. Oct 2010;58(7):422-426.
15. Chang CY, Tzao C, Lee SC, et al. Incremental value of integrated FDG-PET/CT in evaluating indeterminate solitary pulmonary nodule for malignancy. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. Apr 2010;12(2):204-209.
16. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 Suppl):e211S-250S.
17. Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Jan 15 2013;132(2):E37-47.
18. Wu LM, Xu JR, Gu HY, et al. Preoperative mediastinal and hilar nodal staging with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission

- tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer: which is better? *The Journal of surgical research*. Nov 2012;178(1):304-314.
19. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clinical lung cancer*. Mar 2012;13(2):81-89.
  20. Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. *Surgical oncology*. Sep 2013;22(3):151-155.
  21. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of (1)(8)FDG-PET-CT, (1)(8)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *European journal of radiology*. May 2012;81(5):1007-1015.
  22. Liu T, Xu JY, Xu W, Bai YR, Yan WL, Yang HL. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography, magnetic resonance imaging and bone scintigraphy for the diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer: which one is the best?--a meta-analysis. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. Jun 2011;23(5):350-358.
  23. de Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. Mar 2010;5(3):389-398.
  24. Rebollo-Aguirre AC, Ramos-Font C, Villegas Portero R, Cook GJ, Llamas Elvira JM, Romero Tabares A. Is FDG-PET suitable for evaluating neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer? Evidence with systematic review of the literature. *Journal of surgical oncology*. May 1 2010;101(6):486-494.
  25. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. May 2010;5(5):612-619.
  26. Nair VS, Krupitskaya Y, Gould MK. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. Dec 2009;4(12):1473-1479.
  27. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. Jan 2008;3(1):6-12.
  28. de Geus-Oei LF, van der Heijden HF, Corstens FH, Oyen WJ. Predictive and prognostic value of FDG-PET in nonsmall-cell lung cancer: a systematic review. *Cancer*. Oct 15 2007;110(8):1654-1664.
  29. He YQ, Gong HL, Deng YF, Li WM. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a meta-analysis. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. Sep 30 2013.
  30. Ruben JD, Ball DL. The efficacy of PET staging for small-cell lung cancer: a systematic review and cost analysis in the Australian setting. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. Jun 2012;7(6):1015-1020.
  31. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Carcinoma de Pulmón No Células Pequeñas.: Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas; 2012: [http://www.sact.org.ar/docs/Consenso\\_nacion\\_intersociedades.pdf](http://www.sact.org.ar/docs/Consenso_nacion_intersociedades.pdf). Accessed 15.04.2013.

