

# **PET/TC en Nódulo Pulmonar Solitario y Cáncer de Pulmón no células pequeñas**

**INFORME INTEGRADOR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Nro. 003**

---

## **PROGRAMA DE ASISTENCIA TÉCNICA**

**CONVENIO ENTRE LA FACULTAD DE MEDICINA U.B.A. Y EL INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA LOS JUBILADOS Y PENSIONADOS (INSSJP)**

---

**Febrero 2018**  
**Documento técnico**



**PROGRAMA de EFECTIVIDAD CLÍNICA**  
Maestría de la  
Universidad de Buenos Aires



**IECS**  
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD CLÍNICA Y SANITARIA

## Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Prof. Dr. Andrés Pichon-Riviere

Prof. Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García-Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dr. Lucas González

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

**Informe Integrador de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** 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.

*Esta evaluación fue realizada por Docentes e Investigadores de la Maestría en Efectividad Clínica y del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), en el contexto del Programa de Asistencia Técnica incluido en el Convenio Específico entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Maestría en Efectividad Clínica) y el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP).*



Informe Integrador de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 003

**CONCLUSIONES**

Evidencia de alta calidad muestra que la utilización de la PET/TC para determinar la probabilidad de malignidad en nódulo pulmonar solitario presenta una adecuada sensibilidad (95%), especificidad (82%) y área bajo la curva (0,94), siendo resultados similares a los de la resonancia magnética nuclear y superiores a la tomografía axial computada. Existe consenso entre las guías de práctica clínica y los financiadores relevados (todos de países de altos ingresos) en contemplar su utilización en individuos con nódulos solitarios sólidos mayores a 0,8 cm de diámetro, en los cuales se establezca una probabilidad pretest de malignidad entre 5-65 utilizando la valoración clínica o un modelo predictivo validado.

Evidencia de alta calidad muestra que la PET/TC en la detección de metástasis a nivel ganglionar mediastinal u óseas es similar a la resonancia magnética con difusión, y tiene mayor sensibilidad, especificidad, y área bajo la curva al compararla con la tomografía axial computada y el centellograma óseo. Las recomendaciones de distintas sociedades internacionales mencionan su uso incorporándola como estándar de cuidado en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas, principalmente en aquellos tumores en estadio III, con el fin de descartar metástasis a distancia y evaluar el potencial de compromiso de los ganglios linfáticos del mediastino. En estos casos podría modificar la estadificación provocando un cambio en el manejo terapéutico. Las políticas de cobertura relevadas de países desarrollados contemplan su uso en este contexto.

## 1. Contexto clínico

Se define nódulo pulmonar como una opacidad circular de bordes definidos con un diámetro entre 2 y 30mm rodeada en su mayor parte por pulmón aireado y no asociada a atelectasia, agrandamiento hilar o derrame pleural.<sup>1,2</sup> El uso generalizado de la tomografía computada en la investigación de diversos síntomas respiratorios, han convertido a los nódulos pulmonares solitarios (NPS) en un hallazgo frecuente. Aproximadamente la mitad de los fumadores con más de 50 años tienen al menos un NPS detectados por TC. La mayor parte son benignos, sin embargo la prevalencia de malignidad varía entre el 1,1% al 12%.<sup>3,4</sup> Aunque no existen signos radiológicos patognomónicos que indiquen su naturaleza, la alta mortalidad asociada al cáncer de pulmón hace hincapié en la necesidad de la detección y caracterización de NPS permitan estimar el riesgo de malignidad.<sup>5,6</sup>

En Argentina, cada año mueren aproximadamente 10.000 personas por cáncer de pulmón (CP) representado la primera causa de muerte por cáncer.<sup>7</sup> 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>7</sup>

La sobrevida del paciente y su abordaje terapéutico está estrechamente relacionada a la histología del tumor, el estado funcional y estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico.<sup>8,9</sup>

El CP no células pequeñas (CPNCP) representa aproximadamente el 80 al 85% de los casos e incluye, fundamentalmente, los siguientes tipos histológicos: epidermoide, adenocarcinoma y de células grandes.<sup>8,9</sup> En estos casos 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>8,9</sup> Desafortunadamente el 85% de los pacientes tiene al momento del diagnóstico un estadio avanzado, siendo la sobrevida en este escenario de 4 a 6 meses sin tratamiento.<sup>8,9</sup>

La tomografía por emisión de positrones (PET) es propuesta como un método que podría ser útil para el diagnóstico de malignidad del NPS y la estadificación o el seguimiento de paciente con cáncer de pulmón no células pequeñas.

## 2. 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.<sup>10</sup> Para ello, se administra una molécula marcada con un radioisótopo y se obtienen imágenes de su distribución espacial en el organismo. La 2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG) es el radiotrazador más utilizado en las aplicaciones oncológicas. La detección tumoral se basa en el hipermetabolismo de las células que componen el tumor. Las lesiones malignas tienen un incremento en la actividad metabólica al compararlas con tejidos normales, presentando mayor captación de 18F-FDG. Este trazador es captado y luego fosforilado, pero a diferencia de la glucosa no es metabolizada por la vía glucolítica quedando atrapado en la célula. La capacidad de la PET para caracterizar un tumor como maligno depende del grado de captación del radiotrazador, el cual se puede cuantificar a través del índice de captación estandarizado promedio de glucosa (SUV, del inglés Standardized Uptake Values) permitiendo una evaluación objetiva de la intensidad de la captación. La sensibilidad para la detección de la radiación emitida depende del tamaño del nódulo y de su avidéz por la 18F-FDG, estando limitada en aquellas lesiones



menores a 8-10 mm y en tumores que sean histológicamente bien diferenciados, hipocelulares o con escasa actividad mitótica.<sup>10</sup> 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>10</sup>

La escasa información anatómica de la PET limita la localización precisa de los focos de captación por lo cual las imágenes se fusionan con Tomografía Computada (TC) (PET-TC), obteniendo así imágenes con información anatómica y funcional.<sup>10</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 la tomografía por emisión de positrones en PET/TC en Nódulo Pulmonar Solitario y Cáncer de Pulmón no células pequeñas.

### 4. Métodos

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

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

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

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

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.**

<b>Población</b>	Pacientes con diagnóstico de Nódulo Pulmonar Solitario y/o Cáncer de Pulmón no células pequeñas
<b>Intervención</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>Comparador</b>	Tomografía computarizada
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>Diseño</b>	Centellograma Óseo

## 5. Resultados

Se incluyeron ocho RS con meta-análisis, 11 GPC, y cinco informes de políticas de cobertura de PET/TC en Nódulo Pulmonar Solitario y cáncer de pulmón no células pequeñas.

### 5.1 Eficacia y seguridad

#### Nódulo Pulmonar Solitario

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.<sup>11</sup> 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. Los resultados se resumen en las siguientes tablas, las cuales muestran diferencias clínicamente no significativas entre los estudios.

**Tabla 1. Capacidad diagnóstica de los distintos métodos ante un nódulo pulmonar solitario reportado por Cronin y colaboradores.**

	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 2. Likelihood Ratio de los distintos métodos diagnósticos ante un nódulo pulmonar solitario reportado por Cronin y colaboradores**

	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)

**Tabla 3. Probabilidad post test de cáncer de pulmón luego de un método diagnóstico positivo reportado por Cronin y colaboradores**

	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%

Ruilong y colaboradores publicaron en el año 2017 los resultados de un meta-análisis sobre el rendimiento diagnóstico de la PET en el diagnóstico de malignidad de NPS.<sup>12</sup> Un total de 12 estudios con 1297 pacientes y 1301 nódulos pulmonares fueron incluidos. Todas las publicaciones definieron NPS como en una estructura menor de 3 cm de tamaño. El examen patológico, el seguimiento clínico o una combinación de ambos fueron utilizados como patrón de referencia. La sensibilidad encontrada fue del 82% (IC 95%: 76 -87) con una especificidad del 81% (IC 95%: 66 -90). El Likelihood Ratio positivo (LR+) fue del 4,3 (IC 95%: 2,3 a 7,9) y el negativo (LR-) de 0,22 (IC 95%: 0,16-0,3). El ABC fue de 0,87 (IC 95%: 0,84-0,9).

Zhao y colaboradores publicaron en el año 2016 los resultados de un meta-análisis sobre el rendimiento diagnóstico de la PET en dos tiempos en el diagnóstico de malignidad de NPS.<sup>13</sup> Un total de 13 estudios con 962 pacientes fueron incluidos. Todos ellos publicados antes de 2012. El examen patológico o el seguimiento clínico fueron utilizados como patrón de referencia. La sensibilidad encontrada fue del 80% (IC 95%: 76 -84) con una especificidad del 75% (IC 95%: 71 -79). El Likelihood Ratio positivo (LR+) fue del 2,57 (IC 95%: 1,54 a 4,29) y el negativo (LR-) de 0,28 (IC 95%: 0,16-0,5). El Odds ratio diagnóstico fue de 10,01 (IC 95%: 3,83 a 26,18). Se encontró heterogeneidad significativa en la sensibilidad (I<sup>2</sup> = 77%) y especificidad (I<sup>2</sup>=90,3%). Los autores concluyen que la 18F-FDG PET/TC en dos tiempos en la evaluación de NPS presenta la misma sensibilidad y especificidad tradicional.

### ***Cáncer de pulmón no células pequeñas***

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.<sup>14</sup> En total, 56 estudios con 8699 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Al evaluar la precisión para 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. Un total de cuatro estudios con 360

pacientes se incorporaron al análisis para evaluar la utilidad de la PET/TC para detectar metástasis en pacientes con cáncer de pulmón 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.

Sheng y colaboradores publicaron en el año 2017 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.<sup>15</sup> Incluyeron un total de 43 estudios publicados hasta diciembre 2014. Los resultados se resumen en la tabla N°4. No existió diferencias estadísticamente significativas entre ambos estudios. El área bajo la curva fue de 0,88 y 0,79 respectivamente.

**Tabla 4: Capacidad diagnóstica de la PET/TC vs RMN con difusión para la estadificación ganglionar en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas reportados Sheng y col.**

Método de imágenes	Nro. de estudios	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	LR+ (IC 95%)	LR- (IC 95%)	Odds Ratio diagnóstico
RMN con difusión	10	72% (68%-76%)	97% (96-98%)	13,5 (5,98-29,89)	0,32 (0,27- 0,39)	46,11 (19,89 - 106,89)
PET/TC con 18F-FDG	33	65% (63%-67%)	93% (93%-94%)	8,46 (6,54 -10,96)	0,38 (0,33-0,45)	25,18 (18,58–34,13)

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.<sup>16</sup> 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 mediastinoscopia, disección de ganglios por toracoscopia o biopsia ganglionar. La calidad de los estudios promedio fue de 13 puntos (evaluado 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>

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.<sup>17</sup> 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.

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.<sup>18</sup> 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. Los resultados desde una perspectiva del paciente se reportan en la siguiente tabla N°7, en la que puede observarse que la PET/TC fue superior a los restantes métodos en términos de sensibilidad, especificidad y Odds ratio diagnóstico.

### **5.2 Costos de la tecnología**

No se encontraron estudios que hayan evaluado la costo-efectividad del diagnóstico de malignidad con 18F-FDG PET/TC en pacientes con nódulo pulmonar solitario o cáncer de pulmón no células pequeñas en Argentina.

En Argentina, el costo su costo es de aproximadamente ARS 11.907 (pesos argentinos enero 2018), equivalentes aproximadamente USD 580 (dólares estadounidenses enero 2018). Estos valores incluyen: materiales descartables, medios de contraste (iónicos o no iónicos) y medicación anestésica. Los mismos son estimados considerando el precio de venta al público, sin embargo el costo final de compra puede variar como resultado de acuerdos de comercialización/negociaciones entre los financiadores y la empresa.

### **5.3 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

Existe consenso entre las guías de práctica clínica de las principales sociedades internacionales en que el primer paso en la evaluación de pacientes con NPS debería ser la estimación de la probabilidad de malignidad de manera empírica o utilizando un modelo validado (Clínica Mayo, Universidad de Brock, etc).<sup>19,20</sup> Estos modelos consideran las siguientes variables de riesgo: sexo, edad, tamaño nodular, antecedentes de tabaquismo, enfisema y neoplasias extra-torácicas o cáncer de pulmón, y ciertas características radiográficas del nódulo (parcialmente sólido, espiculado, localización en lóbulos superiores). Son considerados NPS con baja probabilidad pretest de malignidad, aquellos con un riesgo menor del 5%. Este grupo suele incluir nódulos de pequeño tamaño (< 10-15 mm), bordes netos, en pacientes jóvenes (menos de 40 años), sin antecedentes de tabaquismo o baja carga tabáquica y, sin antecedentes actuales o pasados de malignidad. En estos casos se aconseja solo observación radiológica. En pacientes con nódulos de al menos 0,8 cm de diámetro y un riesgo intermedio de malignidad (5-65%) se recomienda la realización PET.<sup>2,21,22</sup>

El Colegio Estadounidense de Médicos del Tórax (ACCP, American College of Chest Physicians) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) recomiendan que en individuos con nódulos sólidos mayor a 0,8 cm con alta probabilidad (>65%) la resección o toma de biopsia debería ser la mejor opción.<sup>21,22</sup> Sin embargo, remarcan que la PET podría ser indicada antes como un probable método de estadificación. El Colegio Estadounidense de Radiología (ACR, American College of Radiology) en su guía de recomendaciones para la caracterización de nódulos pulmonares considera apropiado el uso de la PET en pacientes con nódulos pulmonares solidos mayores o igual a 1 cm con cualquier probabilidad de malignidad (baja, moderada o alta).<sup>2</sup>

Las recomendaciones de la Sociedad Británica de Tórax (BTS, British Thoracic Society) y el documento consenso desarrollado por el Comité intercolegial de Medicina Nuclear (Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine), y por miembros del Colegio de Radiólogos (Royal College of Radiologists) y Médicos (Royal College of Physicians) desarrollado en el año 2016 menciona que la indicación de PET debería ser reservada para la caracterización de un NPS sólido con un riesgo inicial de malignidad de mayor 10%, determinado a través del modelo Brock donde el tamaño del nódulo es mayor que el umbral de detección local de PET (8-10 milímetros) especialmente ante dos situaciones:<sup>23,24</sup>

- El resultado de la biopsia no es concluyente, fue fallida, la misma sea técnicamente difícil o cuando hay un riesgo significativo de un neumotórax en pacientes con comorbilidades médicas.
- Nódulos pequeños en los lóbulos superiores si la biopsia y / o la TC de seguimiento no resultan ser estrategias apropiadas.

En referencia a pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas las diferentes guías de práctica clínica y documentos consensos de las principales sociedades internacionales (ACR, American College of Radiology; ESMO, European Society for Medical Oncology; ESTS, European Society Of Thoracic Surgeons; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; Consenso Argentino Intersociedades) recomiendan su uso como estándar para la estadificación inicial, especialmente para la identificación en metástasis ganglionares a nivel mediastínico, considerando junto con la TC los estudios de estadificación mínimos a realizar.<sup>8,9,25-29</sup>

Diversos documentos referidos a políticas de cobertura de financiadores privados de los estados unidos (Aetna, Anthem, Cigna) prestan cobertura para la caracterización de NPS en pacientes sin antecedentes de neoplasias a partir de los 0,8 cm.<sup>30,31 32</sup>

En referencia a pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas en los Estados Unidos, Medicare y Medicaid brindan cobertura cuando es utilizada con el fin de determinar la estrategia inicial de tratamiento, o pueda suponer un cambio en la misma una vez finalizado el mismo.<sup>33,34</sup> Los criterios propuestos para la primera indicación son genéricos y contemplan su uso ante los siguientes objetivos:

Determinar si el individuo es o no candidato apropiado para la realización de un procedimiento un diagnóstico o terapéutico invasivo; o

Determinar la ubicación anatómica óptima para realizar un procedimiento invasivo; o

Determinar la extensión anatómica del tumor cuando el tratamiento recomendado depende de la misma.

La aseguradora estadounidense Aetna no menciona criterios específicos a cumplir para su cobertura en este contexto clínico. 30 El cáncer de pulmón no células pequeñas, junto con otras neoplasias, representa una de las situaciones clínicas en las cuales su cobertura es contemplada durante el proceso diagnóstico, estadificación inicial y re-estadificación si cumple con ciertos criterios generales. Estos criterios son:

Diagnóstico: Los resultados de la PET pueden ayudar a evitar un procedimiento de diagnóstico invasivo, o pueden ayudar a determinar la ubicación anatómica óptima para realizar un procedimiento de diagnóstico invasivo.

Estadificación: La PET se considera necesaria en situaciones en las que el manejo clínico diferiría dependiendo de la etapa del cáncer identificado y:

- El estadio permanece en duda después de la realización estudios por imágenes convencionales (tomografía computarizada, resonancia magnética o ecografía); o
- El uso de PET podría reemplazar uno o más EIC cuando se espera que la información del estudio convencional sea insuficiente para el manejo clínico del miembro.

Re-estadificación: La PET es contemplada una vez finalizado el tratamiento con el fin de detectar la enfermedad residual, ante la sospecha de recurrencia en personas con signos o síntomas de recurrencia o determinar la extensión de la recurrencia.

La aseguradora estadounidense Anthem también menciona criterios generales de autorización en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas. 31 Su uso por esta aseguradora es cubierto en las siguientes circunstancias:

Diagnóstico o Estadificación inicial: se considera médicamente necesario cuando se cumplen todos los siguientes criterios (al menos uno de las siguientes situaciones):

- a. El individuo es candidato a un procedimiento invasivo diagnóstico o terapéutico, o la localización anatómica apropiada para un procedimiento invasivo, o la terapia recomendada depende de la extensión de la enfermedad
- b. Los EIC no proporcionaron resultados no concluyentes;

Re-estadificación: se considera médicamente necesario cuando se cumplen TODOS los siguientes criterios:

- El tratamiento inicial se ha completado.
- Se requieren estudios de imagen para evaluar la eficacia terapéutica, debido a la necesidad de establecer el alcance de la terapia subsiguiente, por la presencia de al menos uno de las siguientes situaciones:
  - a. Presencia o extensión de la enfermedad residual; o
  - b. Presencia o extensión de enfermedad recurrente; o
  - c. Presencia o extensión de metástasis; o
  - d. Otra evaluación de la respuesta tumoral.
- o Los EIC no proporcionaron resultados no concluyentes.

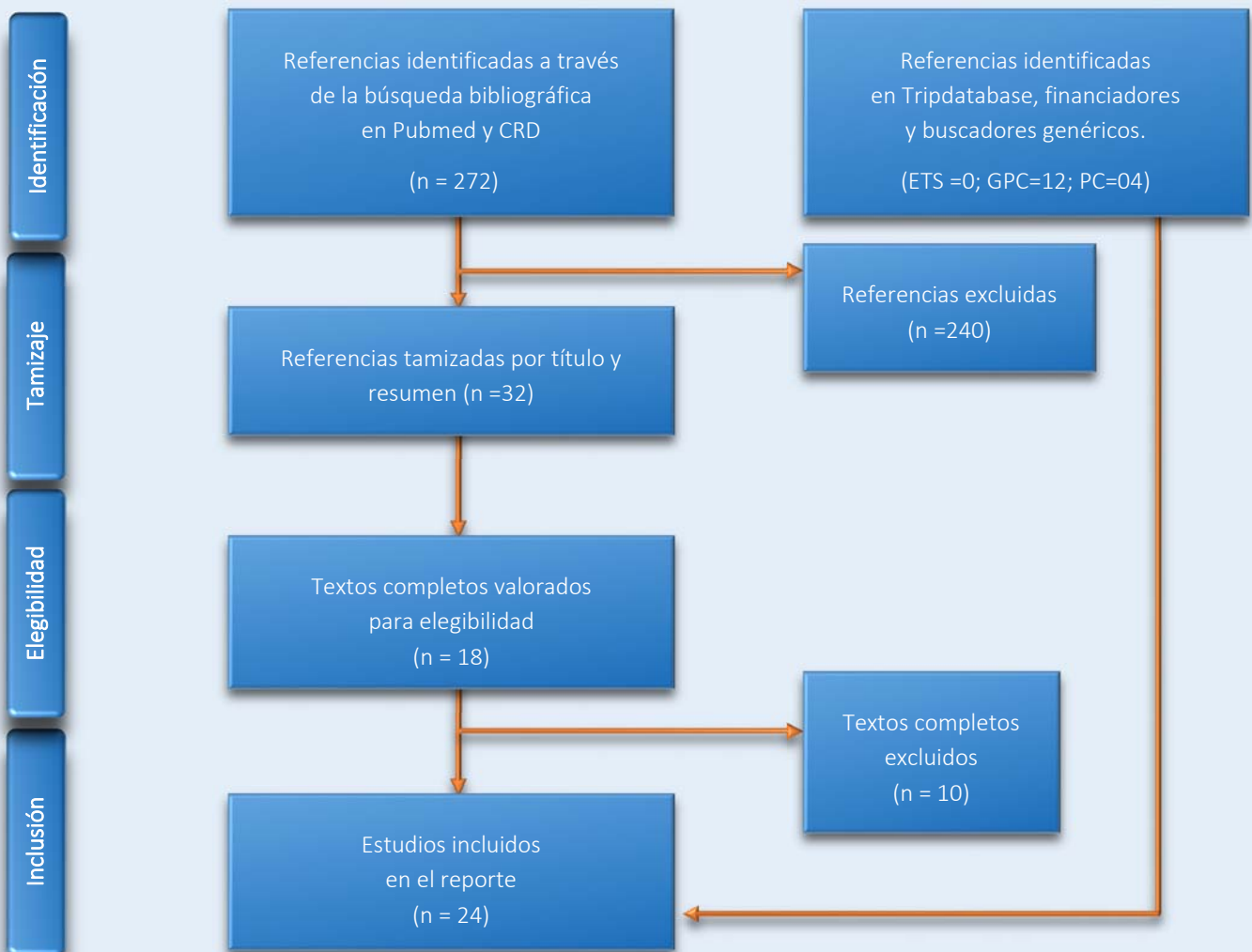
En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 28 de febrero de 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

- (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]).
- (Diagnosis/Narrow[filter]) AND ("Solitary Pulmonary Nodule"[Mesh]) AND "Positron-Emission Tomography"[Mesh]).

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



## ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: PET/TC en Nódulo Pulmonar Solitario y cáncer de pulmón no células pequeñas

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



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

- 1) Paciente con diagnóstico de NÓDULO PULMONAR SOLITARIO (definido como la presencia de una lesión redondeada, bien delimitada, de diámetro de 0,7 a 3 cm, rodeada de parénquima pulmonar sano y sin evidencia de obstrucción bronquial) que cumplan alguno de los dos siguientes criterios:
  - a. Presente una probabilidad intermedia de malignidad (5 a 65%) según un modelo predictivo validado (Brooks/Clínica Mayo).
  - b. Presente una probabilidad alta de malignidad (mayor de 65%) según un modelo predictivo validado (Brooks/Clínica Mayo) y los resultados en los estudios de imagen convencionales y la biopsia no son concluyentes para decidir conducta, o no es posible realizar la biopsia\*

\*En caso de imposibilidad de realizar la Biopsia, la solicitud debe estar avalada por el Comité de Tumores de la institución y/o realizada por Cirujano de Tórax.

#### 2) Paciente con diagnóstico histológico de CÁNCER DE PULMON NO CELULAS PEQUEÑAS

*Con el objetivo de realizar la Estadificación Inicial:*

- a. Paciente con tumor potencialmente resecable, operable cuando los estudios de imagen convencionales no muestran compromiso regional y a distancia o no son concluyentes.
- b. Cuando luego de realizar estudios de imagen convencionales persisten dudas sobre la extensión o presencia de metástasis a distancia y su resultado modificaría la terapéutica, o permitiría evitar un procedimiento diagnóstico invasivo mayor.

*Durante el seguimiento:*

Cuando luego de realizar estudios de imagen convencionales persisten dudas sobre la extensión o presencia de metástasis a distancia y su resultado modificaría la terapéutica, o permitiría evitar un procedimiento diagnóstico invasivo mayor.





## REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

### NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

Para evaluar su cobertura se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en neumología, medicina interna o clínica médica especificando fecha de diagnóstico y valoración de la probabilidad de malignidad. También deberá detallar el resultado de los estudios por imágenes realizados de manera actual.

### CÁNCER DE PULMON NO CELULAS PEQUEÑAS

Para evaluar su cobertura durante la estadificación inicial se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en neumonología, oncología, o cirugía torácica. Se deberá adjuntar los resultados de anatomía patológica, y aquellos estudios realizados que indiquen la resecabilidad del tumor y operabilidad del paciente (ecocardiograma, espirometría). Como parte de los estudios de seguimiento resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en oncología, resultados de anatomía patológica, y aquellos estudios realizados que genere las dudas. El médico solicitante deberá justificar en el resumen de historia clínica la necesidad de uso, y los posibles beneficios o la modificación del manejo terapéutico del paciente a partir de los resultados obtenidos

**BIBLIOGRAFÍA**

1. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. Nov 2005;237(2):395-400.
2. Kanne JP, Jensen LE, Mohammed TL, et al. ACR appropriateness Criteria(R) radiographically detected solitary pulmonary nodule. *Journal of thoracic imaging*. Jan 2013;28(1):W1-3.
3. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. Sep 2007;132(3 Suppl):94S-107S.
4. Truong MT, Sabloff BS, Ko JP. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Radiologic clinics of North America*. Jan 2010;48(1):141-155.
5. Brandman S, Ko JP. Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography. *Journal of thoracic imaging*. May 2011;26(2):90-105.
6. Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, Yankelevitz D, Henschke CI. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest*. Apr 2004;125(4):1522-1529.
7. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica. Serie 5 Número 59 Año 2015 Argentina; 2016: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf>. Accessed 13-12-2017.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer: Version 1.2018. United State; 2017: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). Accessed December 13, 2017.
9. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Sep 2016;27(suppl 5):v1-v27.
10. 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. Febrero 2014. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).
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. Ruilong Z, Daohai X, Li G, Xiaohong W, Chunjie W, Lei T. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. Jan 2017;38(1):67-75.
13. Zhao M, Ma Y, Yang B, Wang Y. A meta-analysis to evaluate the diagnostic value of dual-time-point F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of pulmonary nodules. *Journal of cancer research and therapeutics*. Dec 2016;12(Supplement):C304-c308.
14. 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.
15. Shen G, Lan Y, Zhang K, Ren P, Jia Z. Comparison of 18F-FDG PET/CT and DWI for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(3):e0173104.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Calculator: Solitary pulmonary nodule malignancy risk (Mayo Clinic model). 2016: <http://reference.medscape.com/calculator/solitary-pulmonary-nodule-risk>. Accessed November 11,2016.
20. Calculator: Solitary pulmonary nodule malignancy risk (Brock University cancer prediction equation). 2016: <https://www.uptodate.com/contents/calculator-solitary-pulmonary-nodule-malignancy-risk-brock-university-cancer-prediction-equation>. Accessed November 11,2016.
21. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it 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):e93S-120S.

22. Alvarez Martinez CJ, Bastarrika Aleman G, Disdier Vicente C, et al. Guideline on management of solitary pulmonary nodule. *Archivos de bronconeumologia*. Jul 2014;50(7): 285-293.
23. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. Aug 2015; 70 Suppl 2: ii1-ii54.
24. Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine, Royal College of Radiologists and Royal College of Physicians. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. Reino Unido; 2016: [https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field\\_publication\\_files/bfcr163\\_pet-ct.pdf](https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfcr163_pet-ct.pdf). Accessed September 21, 2016.
25. Ravenel JG, Rosenzweig KE, Kirsch J, et al. ACR Appropriateness Criteria non-invasive clinical staging of bronchogenic carcinoma. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. Sep 2014; 11(9): 849-856.
26. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Aug 2015; 26(8): 1573-1588.
27. Vansteenkiste J, Crino L, Doooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Aug 2014; 25(8): 1462-1474.
28. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. May 2014; 45(5): 787-798.
29. 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.
30. Aetna, Inc. Positron Emission Tomography (PET). Policy Number: 0071. Estados Unidos; 2018: [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1\\_99/0071.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0071.html). Accessed January 21, 2018.
31. Anthem, Inc. Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT Fusion. Policy #: RAD.00002. Estados Unidos; 2018: [https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_a050587.htm](https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050587.htm). Accessed January 28, 2018.
32. Cigna Medical Coverage Policies – Radiology Chest Imaging. Chaper 16: Solitary Pulmonary Nodule (SPN). Cigna, Inc; 2018: <https://www.evicore.com/CignaClinicalGuidelines/Chest%20Imaging%20Guidelines-Cigna.pdf>. Accessed January 30, 2018.
33. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Decision Memo for Positron Emission Tomography (FDG) for Solid Tumors (CAG-00181R4). Estados Unidos; 2013: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=263>. Accessed September 01, 2016.
34. National Coverage Determination (NCD) for POSITRON Emission Tomography (FDG) for Oncologic Conditions (220.6.17). Centers for Medicare & Medicaid Services; 2010: <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCDId=331&ncdver=3&CoverageSelection=Both&ArticleType=All&PolicyType=Final&s=All&Keyword=positron&KeywordLookup=Title&KeywordSearchType=And&bc=gAAAABAAAA&>. Accessed 04.02.14.