

***Tomografía por emisión de positrones
(PET) en el seguimiento rutinario de
neoplasias seleccionadas***

**INFORME INTEGRADOR DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS Nro.018**

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)**

**Junio 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 Pichón-Riviere

Prof. Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García-Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dra. Belén Rodríguez

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).

Tomografía por emisión de positrones (PET) en el seguimiento rutinario de neoplasias seleccionadas

CONCLUSIONES

No se encontró evidencia de buena calidad acerca del uso rutinario de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el seguimiento de pacientes con cáncer (mama, pulmón, colorrectal, próstata o cuello uterino) que hayan completado el tratamiento primario con intención curativa y no presenten signos ni síntomas sugestivos de recurrencia o metástasis.

Existe consenso entre las guías de práctica clínica o recomendaciones de expertos y financiadores públicos y privados, tanto de América Latina como de países de altos ingresos, en no contemplar el uso rutinario de la PET dentro de los estudios utilizados para el seguimiento de estos pacientes.

1. Contexto clínico

En Argentina los tumores malignos representan la segunda causa de muerte, registrándose durante el año 2015 un total de 62.625 muertes por cáncer, constituyendo aproximadamente el 18% del total de los fallecimientos ocurridos.¹

Los principales sitios tumorales responsables de la mayor mortalidad por cáncer en hombres durante el año 2014 en Argentina correspondieron a pulmón, colon, recto, y próstata. En las mujeres los principales sitios estuvieron representados por mama, pulmón, colon, recto y cuello uterino.²

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET, del inglés “*Positron Emission Tomography*”) es un método de imágenes utilizado, entre otras indicaciones, para la estadificación, re-estadificación y seguimiento de pacientes con sospecha de recurrencia y/o progresión tumoral.

Los términos de diagnóstico, estadificación, re-estadificación, monitoreo y seguimiento pueden adoptar diferentes definiciones en la literatura, por lo que se describen a continuación las consideradas para este informe:³

- Diagnóstico: se refiere a al uso de la PET cuando se sospecha la neoplasia, pero aún no se ha confirmado.
- Estadificación: se refiere al uso de la PET luego de la confirmación de la neoplasia, pero antes del inicio del tratamiento primario; para determinar la localización y extensión de la neoplasia.
- Re-estadificación: se refiere al uso de la PET luego de un curso de tratamiento, con o sin presencia de signos y/o síntomas, para reevaluar la extensión de la neoplasia.
- Monitoreo: se refiere al uso de la PET luego de un curso de tratamiento, cuando la presencia de signos y/o síntomas indican la necesidad de reevaluar la extensión de la neoplasia.
- Seguimiento: se refiere al uso de la PET después de haber completado el tratamiento primario con intención curativa, cuando no hay evidencia clínica ni en los estudios de laboratorio y/o imágenes convencionales que sugiera la presencia de recurrencia o metástasis; es decir el/la paciente se encuentra completamente asintomático/a.

Se postula el uso de la PET en el seguimiento de los pacientes con los cánceres de mama, pulmón, colon, recto o cuello uterino dado que la detección precoz de recurrencias y su tratamiento oportuno podría mejorar la sobrevida global y la calidad de vida de los pacientes.

2. Tecnología

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un método no invasivo de diagnóstico por imágenes que permite obtener información acerca de la funcionalidad de los tejidos en forma tridimensional.⁴ 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.⁴ 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).⁴

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 18F-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.⁵

La escasa información anatómica de la PET limita la localización precisa de los focos de captación. 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.⁶ En este documento se utilizarán indistintamente PET y PET/TC.

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 del PET/TC para seguimiento de pacientes con cáncer de mama, pulmón, colorrectal, próstata y cuello uterino.

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.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con cáncer: de mama, pulmón, colorrectal, próstata o cuello uterino que hayan completado el tratamiento primario con intención curativa y no presenten signos ni síntomas sugestivos de recurrencia y/o metástasis.
Intervención	Tomografía por emisión de positrones (PET)
Comparador	Métodos de seguimiento convencionales como, por ejemplo: estudios de laboratorio, ecografía, mamografía, centellograma óseo corporal total, tomografía computada y resonancia nuclear magnética.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: supervivencia global, calidad de vida. Seguridad: eventos adversos serios secundarios
Diseño	Revisiones sistemáticas (RS), Ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs), Informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

No se encontró evidencia de alta calidad que evalúe el uso de la PET en el seguimiento de pacientes con cáncer que hayan completado el tratamiento primario con intención curativa y se encuentren asintomáticos.

Se incluyeron 22 GPC, una evaluación económica, y 18 informes de políticas de cobertura del uso rutinario de la PET en el seguimiento de pacientes con cáncer que hayan completado el tratamiento primario y se encuentren asintomáticos.

5.1 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se identificaron informes de ETS acerca del uso rutinario de la PET en el seguimiento de pacientes con cáncer que hayan completado el tratamiento primario con intención curativa y se encuentren asintomáticos.

5.2 Costos de la tecnología

Auguste y cols. publicaron en 2014 una evaluación económica para comparar el agregado de la PET/TC a las prácticas habituales de seguimiento de pacientes con cáncer cervicouterino tratadas previamente versus seguimiento habitual (examen clínico más TC o RMN).⁷ Los autores reportaron una tasa de costo-efectividad incremental de 1 millón de libras esterlinas por año de vida ajustado por calidad ganado, considerando la adición de la PET/TC como no costo-efectiva para la detección de recurrencias de cáncer cervical desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido. Es decir que por cada año ajustado por calidad de vida ganado por la adición de la PET/TC al seguimiento convencional, el costo incremental es aproximadamente 1 millón de libras esterlinas.

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.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en la indicación evaluada.

Cáncer de mama

La GPC de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) publicada en 2018 menciona que en pacientes con cáncer de mama en los estadios I-III, en ausencia de signos clínicos o imagenológicos de recurrencia (asintomáticas), el uso rutinario de estudios de laboratorio y/o de imágenes es innecesario.⁸ El panel de expertos considera que no hay evidencia que sustente el uso de PET en estas pacientes ya que no provee ninguna ventaja en la sobrevida global y por lo tanto no se recomienda.

La GPC desarrollada en 2018 por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil (CONITEC, su sigla del portugués) recomienda no utilizar la PET en el seguimiento de los pacientes con cáncer de mama.⁹

Por su parte, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) en su GPC actualizada en 2017 no menciona el uso de PET en el seguimiento con imágenes de las pacientes con cáncer de mama temprano mientras que sí recomienda el uso de mamografía anual.¹⁰

El Colegio Real de Radiólogos (RCR, su sigla del inglés *Royal College of Radiologists*), el Colegio Real de Médicos de Londres (RCPL, su sigla del inglés *Royal College of Physicians of London*), el Colegio Real de Médicos y Cirujanos de Glasgow (CPSG, su sigla del inglés *Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow*), el Colegio Real de Médicos de Edimburgo (RCPE, su sigla del inglés *Royal College of Physicians of Edinburgh*), la Sociedad Británica de Medicina Nuclear (BNMS, su sigla del inglés *British Nuclear Medicine Society*) y el Comité Asesor sobre la Administración de Sustancias Radioactivas (ARSAC, su sigla del inglés *Administration of Radioactive Substances Advisory Committee*) del Reino Unido publicaron un documento de recomendaciones basadas en evidencia sobre el uso de PET/TC en pacientes con cáncer de mama en el que sólo consideran su uso en las siguientes indicaciones: a) evaluación de enfermedad multi-focal o con sospecha de recurrencia y mamas densas; b) diagnóstico diferencial entre plexopatía braquial inducida por tratamiento y progresión de la enfermedad de base en pacientes sintomáticos con RMN normal o equívoca; c) evaluación de la extensión de la enfermedad en pacientes seleccionados con cáncer de mama diseminado antes de iniciar tratamiento; d) evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes cuya enfermedad no está bien demostrada utilizando otras técnicas (por ejemplo metástasis óseas).¹¹

La Sociedad Europea para la Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) recomienda en su GPC publicada en 2015 realizar el seguimiento de las pacientes con mamografía y ecografía anual.¹² Así mismo explicita que en pacientes asintomáticas, no hay evidencia de que la realización de estudios de laboratorio y/o de imágenes mejoren la sobrevida global de estas mujeres, aunque mencionan la necesidad de estudios controlados y aleatorizados nuevos.

La guía elaborada por el Ministerio de Salud de Chile y publicada en 2015 menciona que la PET no es recomendada en el seguimiento rutinario en pacientes con cáncer de mama.¹³

La GPC de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*) publicada en 2013 recomienda en contra de la realización de la PET/TC con FDG18 en forma rutinaria en pacientes asintomáticas sin hallazgos sospechosos en el examen clínico.¹⁴

El ACR en su guía de recomendaciones (2014) para la estadificación inicial y seguimiento en mujeres asintomáticas con diagnóstico de cáncer de mama temprano, considera que el uso de la PET no es apropiado.¹⁵

La Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA, su sigla del inglés *International Atomic Energy Agency*) considera inapropiado el uso de PET-FDG para seguimiento debido a ausencia de evidencia.¹⁶

Aetna no menciona el uso de PET-FDG dentro de las indicaciones con cobertura en cáncer de mama (pacientes con cáncer de mama para diagnóstico, estadificación y monitoreo de la respuesta terapéutica o progreso de la enfermedad que cumplan los requisitos generales y específicos de la enfermedad).¹⁷ Anthem considera investigacional el uso de PET/CT para vigilancia en pacientes con cáncer de mama que hayan completado el tratamiento primario y se encuentren asintomáticos.³ Cigna considera investigacional el uso de PET. El Centro para servicios de Medicare y Medicaid (CMS, su sigla del Inglés *Centers for Medicare and Medicaid Services*) no menciona el uso de PET durante el seguimiento de pacientes con cáncer de mama que hayan completado el tratamiento primario y se encuentren asintomáticas dentro de las indicaciones con y sin cobertura.¹⁸

El Plan de Beneficios Médicos de Australia no contempla el uso de PET en pacientes con cáncer de mama.¹⁹

Cáncer de pulmón

Las GPC de la NCCN publicadas en 2018 recomiendan en contra del uso *rutinario* de la PET/TC en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) y en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).^{20,21}

El Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre CPNCP de Argentina publicado en 2017 menciona que no hay evidencia de la utilidad de la PET durante el seguimiento rutinario de pacientes con CPNCP que hayan sido tratados con intención curativa y se encuentren asintomáticos. En su lugar recomienda la utilización de radiografía de tórax y TC de tórax cada 6 meses hasta los dos años de seguimiento, y luego una vez por año.²²

El documento de RCR/RCPL/RCPSG/RCPE/BNMS/ARSAC (2016) del Reino Unido publicaron un documento de recomendaciones basadas en evidencia sobre el uso de PET/TC en cáncer de pulmón en el que no mencionan la vigilancia o seguimiento de pacientes asintomáticos como indicación recomendada.¹¹

La ESMO recomienda en su GPC sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con CPNCP no utilizar rutinariamente PET/TC en pacientes que hayan completado el tratamiento con intención curativa, dado que no se ha demostrado un beneficio en la sobrevida global (Nivel de evidencia II, recomendación D).²³ Los autores sugieren realizar el seguimiento de estos pacientes cada seis meses durante 3 años, realizar una TC de tórax con contraste a los 12 y 24 meses de finalizado el tratamiento curativo, y posteriormente seguimiento clínico y con TC de tórax con contraste anual. En este contexto, la PET/TC podría ser útil en el estudio de imágenes sospechosas de recurrencia en el seguimiento realizado con TC de tórax. La negativa del uso rutinario de la PET/TC aplica también a pacientes con CPNCP tratados con radiocirugía o radioterapia corporal estereotáxica, aunque también podría tener un rol en el caso de lesión sospechosa en la TC de tórax de seguimiento en estos pacientes. La GPC de la ESMO sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con CPCP publicada en 2013

no menciona el uso de PET en el seguimiento luego de completar el tratamiento con intención curativa, en cambio sí recomienda el seguimiento clínico y la realización de TC semestral durante dos años en pacientes con estadios tempranos (Nivel de evidencia muy baja -estudios sin grupos control, reporte de casos, opinión de expertos-; Grado de recomendación C -opcional).²⁴

La GPC (2014) de la CONITEC acerca de los lineamientos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento en oncología recomienda no realizar PET en el acompañamiento post-tratamiento primario -con intención curativa- de los pacientes con cáncer de pulmón.²⁵

La IAEA considera inapropiado el uso de PET-FDG para seguimiento de pacientes con CPNCP debido a ausencia de evidencia de algún beneficio como así también en pacientes con CPCP dado que la recurrencias se consideran incurables y la TC presenta una adecuada tasa de detección de las mismas.¹⁶

Aetna no considera dentro de las indicaciones con cobertura el uso rutinario de la PET en pacientes con cáncer de pulmón debido a falta de evidencia de algún beneficio, mientras que Anthem considera experimental el uso rutinario de PET en pacientes oncológicos que completaron el tratamiento primario y se encuentran asintomáticos.^{3,17} El CMS no menciona el uso de PET durante el seguimiento de pacientes que hayan completado el tratamiento primario y se encuentren asintomáticos dentro de las indicaciones con y sin cobertura.¹⁸

El Plan de Beneficios Médicos de Australia no menciona el uso de PET en el seguimiento de pacientes con cáncer de pulmón dentro de las indicaciones con cobertura.¹⁹

Cáncer colorrectal

El panel de expertos de la NCCN considera que el uso de la PET sería inadecuado durante el seguimiento de pacientes asintomáticos o que presenten niveles estables de marcadores tumorales.^{26,27} Sin embargo, podría considerarse su uso en caso de presentar contraindicación para el uso de contraste endovenoso o los resultados de los métodos convencionales de imágenes arrojen resultados dudosos. En pacientes sometidos a tratamiento curativo que se encuentren en seguimiento y presenten elevación en los niveles de marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario) luego de que los resultados de los métodos convencionales de imágenes sean negativos o dudosos, la indicación de la PET resultaría apropiada en este contexto.

La ASCO elaboró una guía de recomendaciones para el seguimiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto.²⁸ En su protocolo la PET sólo debería utilizarse en seguimiento de pacientes asintomáticos en el marco de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Las GPC de la ESMO no mencionan el uso de la PET en el seguimiento de pacientes con cáncer de colon temprano ni cáncer de recto.²⁹ Sin embargo, en el último caso podría ser de utilidad en pacientes en los que ya se diagnosticó una recurrencia para identificar otras localizaciones afectadas adicionales.

El NICE (2011) no menciona dentro las alternativas con cobertura el uso de PET en el seguimiento de pacientes con cáncer colorrectal luego de completar el tratamiento con intención curativa.³⁰

El documento consenso RCR/RCPL/RCPSG/RCPE/BNMS/ARSAC (2016) menciona los siguientes criterios para su indicación:¹¹

- Estadificación de pacientes con metástasis sincrónicas potencialmente resecables al momento del diagnóstico inicial o cuando los métodos de imagen convencionales muestran resultados sugerentes o dudosos.
- Estadificación de pacientes ante una recurrencia cuando es considerado como principal tratamiento la metastasectomía radical y/o otras técnicas de ablación o invasivas dirigidas.

- Evaluación de la respuesta al tratamiento (quimio-radioterapia) en pacientes con carcinoma rectal cuando los hallazgos son indeterminados en los EIC.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento después del tratamiento dirigido (técnicas ablativas para metástasis hepáticas o pulmonares, radioterapia interna selectiva para metástasis hepáticas) en el carcinoma colorrectal metastásico cuando los hallazgos en otras imágenes no son concluyentes.
- Detección de recurrencia en pacientes con niveles de marcadores tumorales en aumento y/o sospecha clínica de recurrencia con hallazgos normales o dudosos en los EIC.
- Evaluación de lesiones o masas pre-sacras de origen indeterminado post-tratamiento.

La IAEA considera que el uso de la FDG-PET en el seguimiento de pacientes con cáncer colorrectal podría ser potencialmente apropiado debido que proveería evidencia de recurrencia en forma más temprana en comparación con la TC.¹⁶

Aetna no contempla la cobertura de la PET durante el seguimiento de pacientes para la evaluación de recurrencias si éstos no presentan signos ni síntomas clínicos sospechosos.¹⁷ Anthem y Blushield Bluecross Kansas (Estados Unidos) consideran experimental el uso rutinario de PET en pacientes oncológicos que completaron el tratamiento primario y se encuentran asintomáticos.^{3,31} El CMS no menciona el uso de PET durante el seguimiento de pacientes que hayan completado el tratamiento primario y se encuentren asintomáticos dentro de las indicaciones con y sin cobertura.¹⁸

El programa de Garantías Explícitas en Salud del Ministerio de Salud de Chile no contempla dentro del listado de prestaciones con cobertura el uso de PET en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal mayores de 15 años.³²

El Plan de Beneficios Médicos de Australia sólo considera la cobertura de la PET corporal total en el seguimiento de pacientes con cáncer colorrectal luego de completar el tratamiento primario siempre que se sospeche enfermedad residual, recurrencia o enfermedad metastásica, y el paciente sea candidato a realizar tratamiento activo.¹⁹

La GPC (2014) de la CONITEC acerca de los lineamientos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento en oncología recomienda no realizar PET en el acompañamiento post-tratamiento primario -con intención curativa- de los pacientes con cáncer colorrectal.²⁵

Cáncer de próstata

El panel de expertos de la NCCN menciona en su GPC (2018) que el desempeño diagnóstico de la PET/TC es pobre en hombres con un dosaje de PSA (del inglés *Prostatic Specific Antigen*) menor de 2ng/ml, en los que la probabilidad pretest de enfermedad es baja y aunque sus resultados pueden modificar la elección terapéutica, no modifica el desenlace clínico oncológico a largo plazo.³³ Los autores recomiendan realizar el seguimiento de los pacientes que completaron el tratamiento primario con intención curativa con dosajes de PSA cada 3 a 6 meses (dependiendo del riesgo de recurrencia) y tacto rectal. No mencionan el uso de estudios de imágenes en pacientes asintomáticos y sin elevación del PSA. Sin embargo, sí menciona el uso de PET (con c-11 colina) como una opción a considerar en pacientes con recaída bioquímica o bien ante un tacto rectal positivo después del tratamiento primario con el objetivo de detectar metástasis locales o a distancia.

La Asociación Europea de Urología (EAU, su sigla del inglés *European Association of Urology*) considera que el uso rutinario de la PET no tiene lugar en el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a radioterapia o prostatectomía radical como tratamiento primario. Sin embargo, menciona su uso en pacientes con recurrencia bioquímica luego de realizado la prostatectomía radical cuando los niveles de PSA son mayores a 1 ng/ml. En aquellos que realizaron radioterapia y se

encuentren en condiciones de realizar un tratamiento de salvataje quirúrgico la recomienda para descartar la presencia de metástasis ganglionares o a distancia.³⁴

El Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre el tratamiento del cáncer de próstata (2016) no menciona el uso de PET en el seguimiento de pacientes asintomáticos y/o sin aumento de marcadores serológicos (PSA).³⁵ Propone sin embargo, el uso de C11-Colina PET en las siguientes situaciones clínicas:

- Estadificación en pacientes de riesgo alto (PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7, si la tomografía computada, RMN y gammagrafía ósea hubieran sido negativas), en los cuales la sospecha clínica de enfermedad metastásica es alta.
- Recaída bioquímica para diferenciar recurrencia local o a distancia. Es la indicación con mejores resultados del uso del C11-Colina PET. Presenta alta sensibilidad ($\geq 80\%$) para la detección de recurrencia en el lecho, nodal o a distancia.
- Resistencia a la castración: La C11-Colina PET puede ser utilizado para la detección de metástasis óseas y de tejidos blandos, con sensibilidad y especificidad de 96% y valor predictivo positivo y negativo del 99 y 81% respectivamente en pacientes resistentes a la castración.

La GPC desarrollada en 2016 por la CONITEC no menciona el uso de PET en el acompañamiento post-tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata, aunque sí recomienda realizar el seguimiento inicial con dosaje de PSA en estos pacientes.³⁶

En el Reino Unido el documento consenso RCR/RCPL/RCPSG/RCPE/BNMS/ARSAC (2016) menciona dos indicaciones: estadificación inicial de pacientes con alto riesgo antes del tratamiento curativo o la presencia de resultados ambiguos o dudosos observados en los estudios de imágenes convencionales; y en aquellos pacientes con recaída bioquímica con resultados son negativos o dudosos en los métodos de imágenes convencionales.¹¹

La ESMO (2015) sólo menciona el uso de la PET como una de las opciones junto a la TC y RMN a utilizar en la estadificación inicial de pacientes con riesgo intermedio o alto (PSA mayor a 10 ng/dl; tumores que involucran más de la mitad de un lóbulo; Gleason mayor de 7) de metástasis ganglionares u óseas.^{37,38}

La GPC (2015) del programa AUGE del Ministerio de Salud de Chile considera injustificado el uso de exámenes de imágenes complementarios al dosaje de PSA en pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical con intención curativa, a menos que el PSA ascienda o aparezcan síntomas de recurrencia.³⁹ La progresión bioquímica post-prostatectomía se define como un aumento del PSA mayor a 0,2ng/ml en dos mediciones consecutivas. Tampoco menciona el uso de PET en pacientes tratados con radioterapia con intención curativa.

Las políticas de cobertura de distintos financiadores públicos (CMS) y privados de los Estados Unidos (Aetna, Anthem, BlueCross BlueShield) no prestan cobertura a la PET o C11-Colina PET al considerarla experimental o en fase de investigación en pacientes con cáncer de próstata.^{3,17,18,31}

El Plan de Beneficios Médicos de Australia no contempla la cobertura de la PET en pacientes con cáncer de próstata.¹⁹

Cáncer de cuello uterino

El panel de expertos de la NCCN (2018) no menciona el uso rutinario de la PET en pacientes con cáncer cervicouterino.⁴⁰ Sin embargo, considera que el seguimiento de dichas pacientes debe estar guiado por la signo-sintomatología sugestiva de recurrencia o metástasis en el examen físico o en los métodos

convencionales de imagen. Los expertos recomiendan considerar el uso de la PET/TC en las pacientes estadio I ante la sospecha de metástasis.

La GPC de la ESMO (2017) recomienda realizar el seguimiento con PET/TC o TC en pacientes con cáncer cervicouterino según la presencia de signos y/o síntomas clínicos.⁴¹

El documento consenso RCR/RCPL/RCPSG/RCPE/BNMS/ARSAC (2016) no menciona el uso rutinario de la PET dentro de las indicaciones contempladas. Por el contrario, las únicas indicaciones mencionadas son:¹¹

- Estadificación Inicial: de los pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado que se están considerando para la quimio-radioterapia radical.
- Re-estadificación de pacientes con carcinoma de cuello uterino cuando es considerada la exenteración pelviana como tratamiento.
- Evaluación de la respuesta del cáncer cervical localmente avanzado después de la quimiorradioterapia.
- Sospecha de recurrencia cuando persisten dudas luego de la realización de métodos convencionales de imagen.

La GPC elaborada por el Ministerio de Salud de Chile (2015) menciona que en pacientes con cáncer cervicouterino, durante el seguimiento no sería necesario realizar estudios con imágenes a no ser que presenten sintomatología sugestiva de recurrencia (grado de recomendación C: basada en la opinión de expertos).⁴²

El documento de recomendaciones de la Sociedad de Ginecólogos Oncólogos (del inglés *Society of Gynecologic Oncologists*) del 2011 consideran que la evidencia es insuficiente para recomendar el uso rutinario de estudios por imágenes entre los que se incluye la PET/TC.⁴³

La GPC de la IAEA (2010) considera inapropiado la utilización de la PET durante el seguimiento de pacientes con cáncer uterino.¹⁶

Aetna no contempla la cobertura de la PET durante el seguimiento de pacientes para la evaluación de recurrencias si éstos no presentan signos ni síntomas clínicos sospechosos.¹⁷ Anthem y Blushield Bluecross Kansas consideran experimental el uso rutinario de PET en pacientes oncológicos que completaron el tratamiento primario y se encuentran asintomáticos.^{3,31} El CMS no menciona el uso de PET durante el seguimiento de pacientes que hayan completado el tratamiento primario y se encuentren asintomáticos dentro de las indicaciones con y sin cobertura.¹⁸

El Plan de Beneficios Médicos de Australia no contempla la cobertura de la PET en pacientes con cáncer de cuello de útero.¹⁹

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiadore Institución	País	Año	C. Mama	C. Pulmón	C. Colorrectal	C. Próstata	C. Cervicouterino	
Políticas de Cobertura	ARGENTINA								
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) ^{44,45}	Argentina	2004/2016	NM*	NM*	NM*	NM*	NM*	
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA								
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ^{9,25,36}	Brasil	20XX	No	No	No	NM	NM	
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ⁴⁶	Brasil	2018	NM	NM	NM	NM	NM	
	Garantías Explícitas en Salud (#) ^{13,32,39}	Chile	2015	No	NM*	NM*	No	No	
	POS (#) ⁴⁷	Colombia	2018	NM*	NM*	NM*	NM*	NM*	
	Fondo Nacional de Recursos (#) ⁴⁸	Uruguay	2018	NM*	No	NM*	NM*	NM*	
	OTROS PAÍSES								
	Department of Health ¹⁹	Australia	2018	No	No	No	No	No	
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ⁴⁹	Canadá	2018	NM	NM	NM	NM	NM	
	Haute Autorité de Santé (HAS) ⁵⁰	Francia	2018	NM	NM	NM	NM	NM	
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ¹⁸	EE.UU.	20XX	NM	NM	NM	No	NM	
	Aetna ¹⁷	EE.UU.	20XX	No	No	No	No	No	
	Anthem ³	EE.UU.	20XX	No	No	No	No	No	
	Blueshield Bluecross Kansas ³¹	EE.UU.	20XX	No	No	No	No	No	
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^{10,30}	Reino Unido	2011	NM	NM	NM	NM	NM	
	Guías de práctica	NCCN ^{8,20,21,26,27,33,40}	EE.UU.	2018	No	No	No	No	No
		RCR/RCP/BNMS ¹¹	Reino Unido	2016	No	NM	NM	NM	NM
ESMO ^{12,23,24,29,37,38,41}		Europa	20XX	No	No	NM	NM	No	
ASCO ¹⁴		EE.UU.	2013	No	-	No	-	-	
ACR ¹⁵		EE.UU.	2013	No	-	-	-	-	
IAEA ¹⁶		EE.UU.	2010	No	No	Sí	-	No	
Consenso inter-sociedades Argentina CPCNP ²²		Argentina	2017	-	No	-	-	-	
Asociación Europea de Urología ³⁴		EE.UU.	2017	-	-	-	No	-	
Consenso Argentino tratamiento cáncer de próstata ³⁵		Argentina	2016	-	-	-	No	-	
Sociedad de Ginecólogos Oncólogos ⁴³		Internacional	2011	-	-	-	-	No	

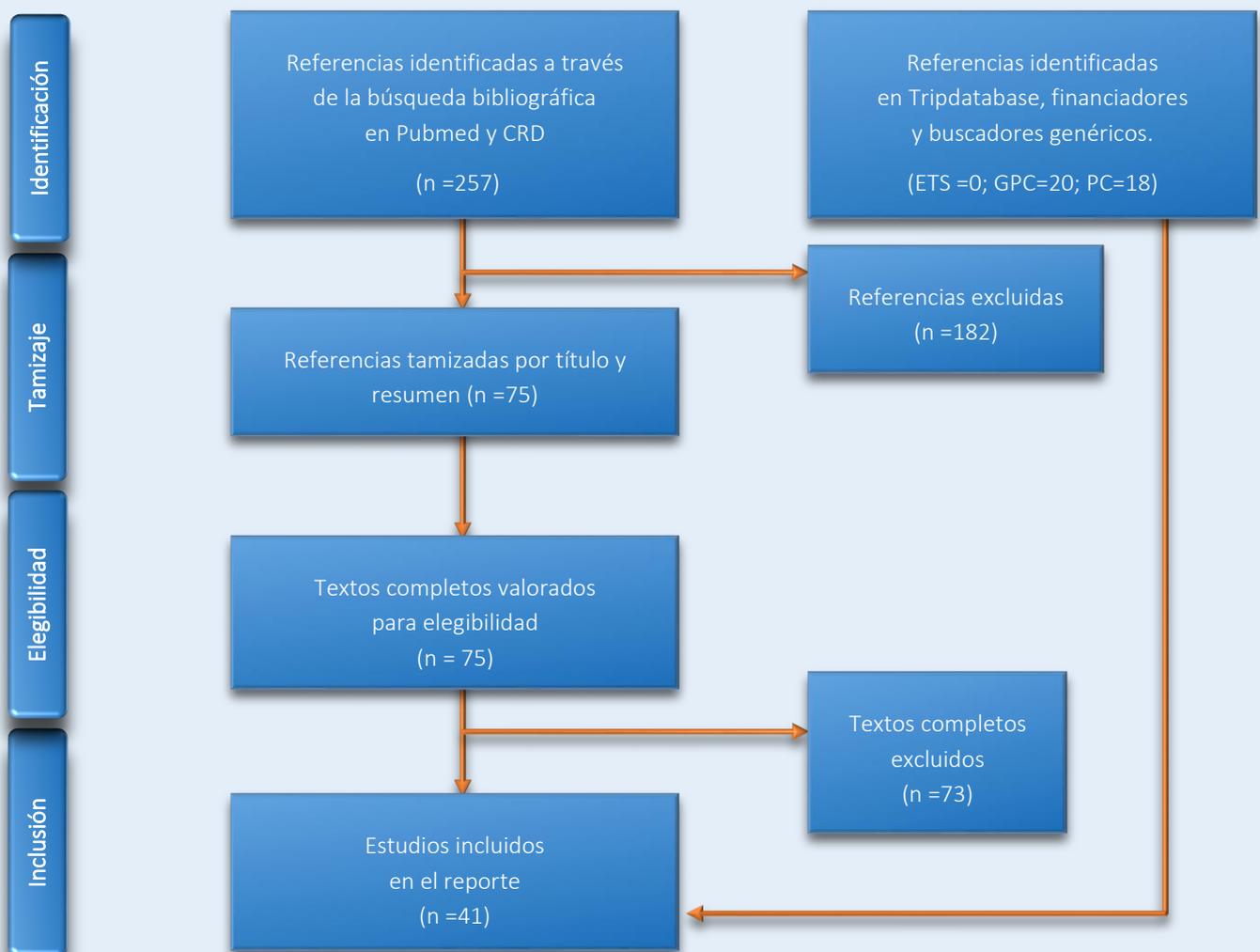
Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Anexo I. METODOLOGÍA

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

((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))) AND ((Follow-up*[tiab] OR follow up[tiab] OR surveillance[tiab]) AND (Positron-Emission Tomography[Mesh] OR Positron-Emission[tiab] OR Emission Tomograph*[tiab] OR PET[tiab]) AND ((Colorectal Neoplasms[Mesh] OR Colorectal Neoplas*[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR Colorectal Carcinom*[tiab] OR Rectal Cancer[tiab] OR Rectal Tumor*[tiab] OR Rectal Carcinom*[tiab] OR Rectal Neoplas*[tiab] OR Colonic Cancer[tiab] OR Colonic Tumor*[tiab] OR Colonic Neoplas*[tiab] OR Colonic Carcinom*[tiab]) OR (Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary cancer[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab]) OR (Uterine Cervical Neoplasms [Mesh] OR Cervical Neoplas*[tiab] OR Uterine Neoplas*[tiab] OR Cervical Cancer[tiab] OR Cervix Cancer[tiab] OR Cervix Tumor*[tiab] OR Cervix Tumor*[tiab] OR Cervical Carcinom*[tiab] OR Cervix Carcinom*[tiab]) OR (Lung Neoplasms[Mesh] OR Lung Neoplas*[tiab] OR Lung cancer*[tiab] OR pulmonary cancer OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[Mesh] OR Lung carcinoma*[tiab] OR Small Cell Lung Carcinoma[Mesh]) OR (Prostatic Neoplasms[Mesh] OR Prostatic Neoplas*[tiab] OR prostate cancer*[tiab]))))

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



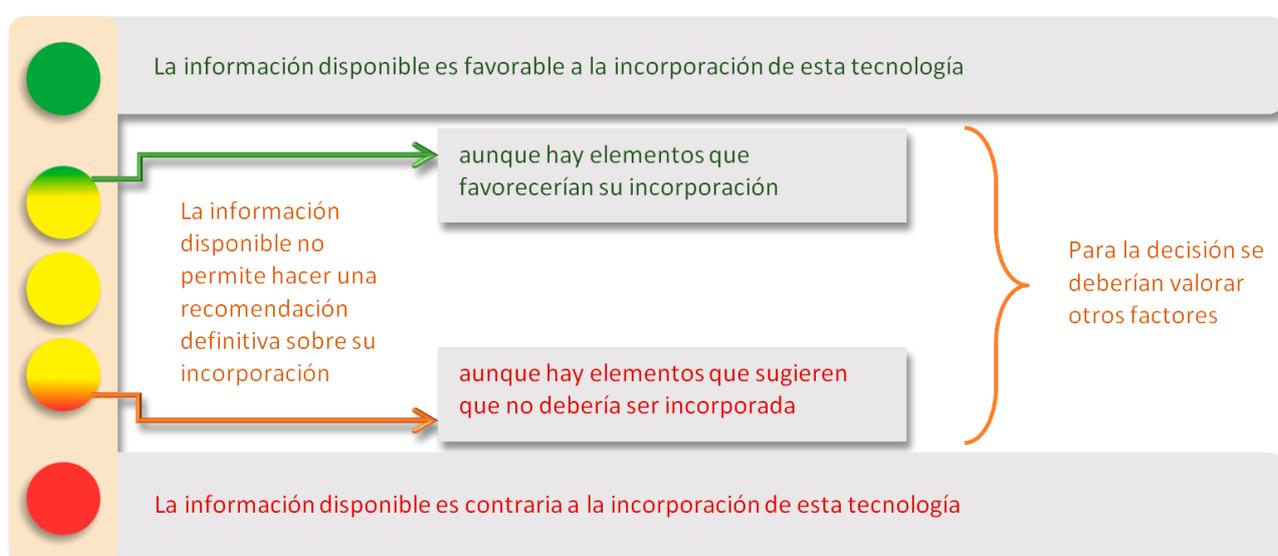
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

BIBLIOGRAFÍA

1. Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS). Estadísticas vitales. 2017; <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/estadisticas-vitales/>. Accessed Junio, 2018.
2. Ballesteros I, Limardo L, Abriata G. Vigilancia epidemiológica del cáncer 2016. Análisis de situación de Salud por Cáncer. Argentina. 2016. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000925cnt-2016-12-21-boletin-epidemiologia.pdf>. Accessed Junio, 2018.
3. Anthem, Inc. Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT Fusion. Policy #: RAD.00002. Estados Unidos; 2017: https://www.anthem.com/medicalpolicias/policias/mp_pw_a050587.htm.
4. 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.
5. Carreras Delgado JL. Tomografía por emisión de positrones (PET) en neumología. *Archivos de bronconeumologia*. 2002;38(08):345-347.
6. Pinilla I, Gómez León N. Utilidad de la PET/TC en el cáncer de pulmón. *TITLEREVISTA*. 2014;56(01):248-260.
7. Auguste P, Barton P, Meads C, et al. Evaluating PET-CT in routine surveillance and follow-up after treatment for cervical cancer: a cost-effectiveness analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. Mar 2014;121(4):464-476.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancers Version 1.2018. 2018: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
9. Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No SUS (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. 2018. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_DDT_CAMama.pdf. Accessed Junio, 2018.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (CG80)- 2017 Update. 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg80>. Accessed June, 2018.
11. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. *Clinical radiology*. Jul 2016;71(7):e171-188.
12. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Oct 2013;24 Suppl 6:vi7-23.
13. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE: Cáncer de Mama. Chile; 2015: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/0712015-GPC-CaMama-Final-Ly-P-Publicaci%C3%B3n.pdf>. Accessed August 28, 2016.
14. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 1 2013;31(7):961-965.
15. Moy L, Newell MS, Mahoney MC, et al. ACR Appropriateness Criteria Stage I Breast Cancer: Initial Workup and Surveillance for Local Recurrence and Distant Metastases in Asymptomatic Women. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. Nov 2016;13(11s):e43-e52.
16. International Atomic Energy Agency. Appropriate Use of FDG-PET for the Management of Cancer Patients. IAEA Human Health Series. No. 9. International Atomic Energy Agency. Viena; 2010: http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1438_web.pdf. Accessed September 15, 2016.
17. Aetna, Inc. Positron Emission Tomography (PET). Policy Number: 0071. Estados Unidos; 2018: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0071.html. Accessed September 21, 2016.

ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

18. 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>.
19. Australian Government - Department of Health. Medicare Benefit Schedule. 2018; <http://www9.health.gov.au/mbs/search.cfm>. Accessed June, 2018.
20. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.2018. United States; 2018: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed June, 2018.
21. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer Version 2.2018. United States; 2018: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf. Accessed June, 2018.
22. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Intersociedades Sobre Carcinoma De Pulmón No Células Pequeñas (CPNCP). 2017. <http://aoc.org.ar/cms/uploads/docs/consenso-nacional-intersociedades-sobre-carcinoma-de-pulmon-no-celulas-pequenas.pdf>. Accessed Junio, 2018.
23. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced 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*. Jul 1 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
24. Fruh M, De Ruyscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Oct 2013;24 Suppl 6:vi99-105.
25. Saúde Md. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. 2014. http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf. Accessed Junio, 2018.
26. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer. Version 1.2018. Estados Unidos; 2018: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Accessed June 2018.
27. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2.2018. Estados Unidos; 2018: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Accessed June 2018.
28. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 10 2013;31(35):4465-4470.
29. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. May 5 2018.
30. Colorectal cancer: diagnosis and management (CG131). Reino Unido; 2011: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131>. Accessed September 18, 2016.
31. Blue Cross Blue Shield Kansas. Positron Emission Tomography (PET) Scanning: Oncologic Applications 2015. https://www.bcbsks.com/CustomService/Providers/MedicalPolicies/policies/policies/PositronEmissionTomographyScanning_OncologicApplications_2017-10-01.pdf. Accessed June, 2018.
32. Gobierno de Chile - Ministerio de Salud. Listado de Prestaciones Específicas. 2016. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf. Accessed Junio, 2018.
33. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 3.2018. Estados Unidos; 2018: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf. Accessed June 2018.

34. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. 2017: https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_2017_web.pdf.
35. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata. 2016. https://www.sau-net.org/publicaciones/lineamientos-diagnostico-tratamiento/consenso_ca_prostata_2016.pdf. Accessed Junio, 2018.
36. Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No SUS (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Próstata. 2018. [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata .pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata.pdf). Accessed Junio, 2018.
37. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Sep 2015;26 Suppl 5:v69-77.
38. The ESMO Guidelines Committee would like to publish the following corrections to manuscripts published in 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Sep 2016;27(Suppl 5):v148.
39. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE: Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más. Chile; 2015: http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Cancer-de_prostata_25-nov-2015.pdf. Accessed August 28, 2016.
40. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer Version 1.2018. United States 2018: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf. Accessed June, 2018.
41. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. May 5 2018.
42. Li C, Sheng S, Men Y, Sun H, Xia H, Li L. Emission Computed Tomography for the Diagnosis of Mandibular Invasion by Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. Sep 2015;73(9):1875.e1871-1811.
43. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *American journal of obstetrics and gynecology*. Jun 2011;204(6):466-478.
44. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 201/02: Programa Médico Obligatorio (PMO). https://www.sssalud.gov.ar/pmo/res_201.php Accessed Abril, 2018.
45. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Resolución 400/2016. Argentina, 2016. <http://servicios.infoleg.gov.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=266970> Accessed Abril, 2018.
46. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - 2018 ANEXO II - DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR. 60-PET-CT ONCOLÓGICO. 2018. http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol_b_rol_2018_060.pdf. Accessed Junio, 2018.
47. Ministerio de Salud de Colombia. Plan Obligatorio de Salud (POS). <https://pospopuli.minsalud.gov.co/> Accessed Junio, 2018.
48. Fondo Nacional de Recursos. Técnicas. Tomografía por Emisión de Positrones (PET SCAN). Uruguay, 2017. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/tecnicas/n_pet_scan.pdf Accessed Junio, 2018.
49. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canada. <https://cadth.ca/> Accessed August, 2018.

50. Haute Autorité de Santé (HAS). 2018; <https://www.has-sante.fr>. Accessed Junio, 2018.