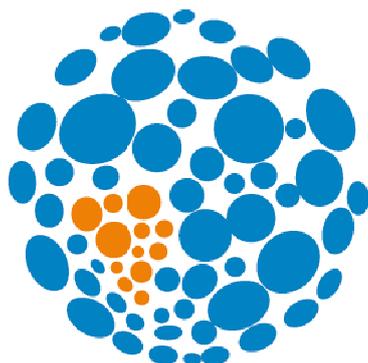


ISSN 1668-2793



# IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

## Tomografía por emisión de positrones (PET) en Cáncer del Sistema Reproductor Femenino

Emission Tomography (PET) in Female Reproductive  
System Cancer

Informe de Respuesta Rápida N°336

---

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

Abril de 2014

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

## **Autores**

Dra Cecilia Mengarelli  
Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dra. Andrea Alcaraz  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Sebastián García Martí  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. Analía López

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

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

**Informe de Respuesta Rápida:** *este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.*

*Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.*

*Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

### **Informe de Respuesta Rápida N° 336**

#### ***Tomografía por emisión de positrones (PET) en cáncer del sistema reproductor femenino***

**Fecha de realización:** Abril de 2014  
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel. /Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Demián Glujovsky  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dra. Analía López  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dra. Virginia Meza  
Dr. Martín Oubiña  
Dr. Alejandro Regueiro  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Marina Romano  
Dra. Anastasia Secco  
Dra. Natalie Soto  
Lic. Daniela Moraes Morelli  
Lic. María Urtasun Lanza

**Para Citar este informe:**

Mengarelli C, Pichón-Riviere A, Alcaraz A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. **Tomografía por emisión de positrones (PET) en cáncer del sistema reproductor femenino.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 336, Buenos Aires, Argentina. Abril 2014. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## RESUMEN

### **Tomografía por emisión de positrones (PET) en cáncer del sistema reproductor femenino**

#### **Introducción**

Las neoplasias genitales femeninas comprenden los tumores localizados en ovarios, trompas, cuerpo y cuello uterino, vagina y vulva. En Argentina las muertes por cáncer de útero y ovario explican el 6,4% de las defunciones oncológicas observadas en las mujeres durante el año 2011. Los estudios por imágenes, principalmente tomografía computada (TC) y Resonancia magnética nuclear (RMN) cumplen un rol fundamental en manejo de estos tumores. La tomografía por emisión de positrones (PET) es propuesta como un método adicional que podría ser útil para el diagnóstico, estadificación, re-estadificación, control de tratamiento, diagnóstico de recurrencia, seguimiento y marcador pronóstico para muchas de estas neoplasias.

#### **Tecnología**

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

#### **Objetivo**

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de PET en cáncer del sistema reproductor femenino.

#### **Métodos**

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

#### **Resultados**

Se encontraron 13 revisiones sistemáticas, siete GPC, 10 políticas de cobertura y dos Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

#### Cáncer de cuello de útero:

##### a) Estadificación:

Cuatro revisiones sistemáticas que incluyeron entre 8 a 41 estudios evaluaron la capacidad diagnóstica de la PET o PET/TC comparado con la TC o RMN o histología ganglionar para detectar metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de cuello. La PET presentó una

sensibilidad (S) que oscilaba entre 75% a 96 % con una especificidad (E) entre 93% a 97,6% siendo ambos parámetros superiores a los de la TC y RMN pero inferior a biopsia de ganglio centinela.

b) Detección de recurrencia:

Dos revisiones sistemáticas (6 y 12 estudios) evaluaron la utilidad de la PET/TC vs la TC o RMN para evaluar la recurrencia o persistencia histológica después de finalizado el tratamiento con cirugía, quimioterapia o radioterapia. La sensibilidad fue superior para la PET/TC (S 94%, E 84%) vs TC (S 85%, E 80%) o RMN (S 90%, E 90%).

c) Pronóstico:

Otra revisión evaluó retrospectivamente a 101 pacientes con cáncer de cuello sometidos a TC y PET previo a recibir tratamiento radiante. La sobrevida libre de enfermedad a dos años fue de 64% con los dos estudios negativos vs. 18% en las pacientes que tenían una TC negativa y un PET positivo.

Cáncer de Ovario:

a) Estadificación:

Un metanálisis evaluó el diagnóstico de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de ovario. Se incluyeron 18 estudios (882 pacientes). Mostró una sensibilidad significativamente mayor para PET/TC (S 73 %,E96%) vs TC (S 42 % E 95%) y RMN (S 54% y E 83% )

b) Recurrencia:

Un metanálisis evaluó la recurrencia de cáncer de ovario utilizando PET/TC en pacientes a las que se les realizó cirugía con o sin radio-quimioterapia que presentaban marcadores serológicos (CA125), ecografía, RMN y/o TC positivos. Se incluyeron 29 estudios (1651 pacientes). La sensibilidad de la PET/TC de los pacientes con recurrencia de cáncer de ovario fue de 88,6%, la especificidad del 90,3%.

Otro metanálisis comparó la capacidad diagnóstica del PET o PET/TC con el CA125, la TC y la RMN para detectar recurrencia de cáncer de ovario utilizando como patrón de oro la histología o el seguimiento clínico por al menos seis meses. Incluyeron 34 estudios (n=1.895 pacientes). La sensibilidad del PET (91% con TC) fue significativamente superior al resto de los estudios pero su especificidad (88% con TC) fue significativamente menor a la del CA125 (93%).

Cáncer de endometrio:

Dos revisiones sistemáticas (una para diagnóstico- 243 pacientes- y otra para seguimiento-585 pacientes) evaluaron la sensibilidad y especificidad de la PET/TC para diagnóstico de metástasis ganglionar utilizando como patrón de oro la histología. La S de la PET/TC fue de 54,6 y la E 94,7 % cuando se utilizó en el diagnóstico y 95, 8% y 92,5 % en el seguimiento. Sin embargo no se realizaron comparaciones con TC o RMN.

Las GPC americanas, inglesas, europeas y escocesas sugieren la utilización de PET en

pacientes con tumores de cuello de útero y endometrio en quienes la TC o RMN hayan resultado negativas o dudosas y se considere que el resultado de la PET puede condicionar una conducta terapéutica, sobre todo en dos situaciones: a) para estadificación en pacientes candidatas a cirugía; y b) cuando existe sospecha de recurrencia o persistencia de la enfermedad en pacientes candidatas a tratamiento de rescate, dado la capacidad de la PET para detectar metástasis.

Para el cáncer de ovario las GPC sugieren la realización de PET previo a la cirugía cuando aparecen lesiones indeterminadas en la TC o Ecografía y para re-estadificación ante aumento de CA125 cuando la TC o RMN no son concluyentes.

Las ETS recomiendan su empleo en pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer de cuello que sean candidatas a cirugía cito-reductora o quimiorradiación con intento curativo.

Las políticas de cobertura de países desarrollados coinciden en cubrir la PET para estadificar o re-estadificar cáncer de cuello (estadios Ib o más), con TC o RMN negativas para decidir una conducta terapéutica. También coinciden en cubrir su uso en pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer de ovario por síntomas o aumento de CA125, con imágenes negativas o no concluyentes mediante otros métodos.

### **Conclusiones**

La calidad de la evidencia encontrada es moderada. No existen estudios que demuestren que realizar una PET en pacientes con tumores genitales femeninos se asocie a beneficios clínicos. Sin embargo, el resultado del PET podría asociarse a cambios en la conducta diagnóstica y/o terapéutica en casos específicos. Sus indicaciones más aceptadas son en pacientes con cáncer de ovario en las que se sospeche recurrencia por aumento de CA125 con imágenes convencionales normales y en la estadificación de pacientes con cáncer de cuello de útero candidatas a cirugía o radioterapia por su mayor capacidad de detectar compromiso ganglionar.

**ABSTRACT****Positron Emission Tomography (PET) in Female Reproductive System Cancer****Introduction**

Female genital cancers, comprise ovary, fallopian tube, uterine body and cervix, vaginal and vulvar cancers. In Argentina, deaths due to uterine and ovarian cancer accounted for 6.4% of cancer deaths occurring in 2011. The imaging studies, mainly computed tomography (CT) scan and Magnetic Resonance Imaging (MRI) play a key role in these tumors management. Positron Emission Tomography (PET) is proposed as an additional method that might be useful for diagnosis, staging, re-staging, treatment control, recurrence diagnosis, follow-up and prognostic marker of these neoplasms.

**Technology**

Positron Emission Tomography is a Nuclear Medicine imaging method, which allows obtaining information about tissue function. The patient is given a molecule labeled with a positron emission isotope (generally 18-FDG) and images of the space distribution in the body are obtained. Malignant lesions show increased metabolic activity and higher 18 FDG uptake. New equipments merge PET scan with Computed Tomography (PET-CT), thus obtaining images with anatomical and functional information.

**Purpose**

To assess the available evidence on the efficacy, safety and issues related to coverage policies regarding the use of PET in patients with female reproductive system cancer.

**Methods**

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

**Results**

Thirteen systematic reviews, seven Clinical Practice Guidelines (CPG), 10 coverage policies and two Health Technology Assessments were found.

**Cervical Cancer:****a) Staging:**

Four systematic reviews, including 8 to 41 studies evaluated the diagnostic yield of PET or PET/CT compared to CT or MRI or lymph node histology to detect lymph node metastases in patients with cervical cancer. **PET** had a sensitivity (S) ranging from 75% to 96% with a specificity (SP) between 93% and 97.6%, both parameters being better than those of CT and MRI, but worse than sentinel lymph node biopsy.

**b) Detection of recurrence:**

Two systematic reviews (6 and 12 studies) evaluated the usefulness of PET/CT vs. CT or MRI to assess recurrence or histology persistence after treatment completion with surgery, chemotherapy or radiotherapy. Sensitivity was better for PET/CT (S 94%, E 84%) vs. CT (S 85%, SP 80%) or MRI (S 90%, SP 90%).

c) Prognosis:

Another review retrospectively assessed 101 patients with cervical cancer who had CT and PET prior to radiotherapy. Disease free survival at two years was 64% with both negative studies vs. 18% in patients who had a negative CT and a positive PET.

Ovarian Cancer:

a) Staging:

One meta-analysis evaluated the diagnosis of lymph node metastasis in patients with ovarian cancer. Eighteen studies were included (882 patients). It showed a significantly better sensitivity for PET/CT (S 73%, SP 96%) vs. CT (S 42% SP 95%) and MRI (S 54% and SP 83%).

b) Recurrence:

One meta-analysis evaluated ovarian cancer recurrence using PET/CT in patients who underwent surgery with or without chemo-radiotherapy, who had positive serum markers (CA125), ultrasound, MRI and/or CT. Twenty nine studies were included (1,651 patients). Patient PET/CT sensitivity with ovarian cancer recurrence was 88.6%, specificity, 90.3%.

Another meta-analysis compared the diagnostic yield of PET or PET/CT with CA125, CT and MRI to detect ovarian cancer recurrence using histology as gold standard or clinical follow-up during at least six months. They included 34 studies (n=1,895 patients). PET sensitivity (91% with CT) was significantly better than the rest of the studies, but its specificity (88% with CT) was significantly lower than CA125 (93%).

Endometrial Cancer:

Two systematic reviews (one for diagnosis- 243 patients- and the other for follow-up- 585 patients) evaluated PET/CT sensitivity and specificity to diagnose lymph node metastasis using histology as gold standard. PET/CT S was 54.6 and SP 94.7 % when used for diagnosis and 95, 8% and 92.5 % for follow-up. However, no comparisons were made for CT or MRI.

The American, British, European and Scottish CPGs suggest using PET for patients with cervical and endometrial cancer whose CT or MRI have yielded negative or doubtful results and for whom PET results may condition therapy, specially on two occasions: a) to stage patients who are potential candidates for surgery; and b) when there is suspicion or disease recurrence or persistence in patients who are candidates for rescue therapy, since PET can detect metastasis. For ovarian cancer, the CPGs suggest performing PET prior to surgery when there are undefined lesions by CT or Ultrasound and for restaging if there is an increase in CA125 when CT or MRI are non-conclusive.

The HTAs recommend its use in patients who may be candidate for cytoreductive surgery or chemo-radiotherapy with intent to cure when cervical cancer recurrence is suspected.

Coverage policies from developing countries agree to cover PET for staging or re-staging cervical cancer (Stages Ib and above), with negative CT or MRI to decide a therapeutic conduct. They also agree to cover its use in patients where ovarian cancer recurrence is suspected because there are symptoms or CA125 increase, with negative or non-conclusive images using other methods.

### **Conclusions**

The evidence found is of moderate quality. There are no studies showing that performing PET to patients with female genital tumors is associated with clinical benefits. However, PET results may be associated with changes in diagnostic and/or therapeutic behavior for specific cases. The most broadly accepted indications are for patients with ovarian cancer with suspected recurrence due to CA125 increase with normal standard images and for staging patients with cervical cancer, candidates for surgery or radiotherapy, because of its better capacity to detect lymph node involvement.

## RESUMO

### **Tomografia por emissão de pósitrons (PET) no câncer do sistema reprodutor feminino**

#### **Introdução**

As neoplasias genitais femininas compreendem os tumores localizados nos ovários, trompas, corpo e colo uterino, vagina e vulva. Na Argentina as mortes por câncer de útero e ovário explicam 6,4% das mortes oncológicas observadas nas mulheres durante 2011. Os estudos por imagens, principalmente a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética nuclear (RMN) cumprem um papel fundamental no manejo desses tumores. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é proposta como um método adicional que poderia ser útil para o diagnóstico, estadiﬁcação, reestadiﬁcação, controle de tratamento, diagnóstico de recorrência, seguimento e marcador prognóstico para muitas dessas neoplasias.

#### **Tecnologia**

A tomografia por emissão de pósitrons é um método de imagem de medicina nuclear que permite obter informação sobre a funcionalidade dos tecidos. Administra-se ao paciente uma molécula marcada com um isótopo emissor de pósitrons (geralmente 18-FDG) e se obtém imagens de sua distribuição espacial no organismo. As lesões malignas têm um incremento na atividade metabólica, apresentando maior captação de 18-FDG. Os novos equipamentos fusionam a PET com a tomografia computadorizada (PET-TC), obtendo assim imagens com informação anatômica e funcional.

#### **Objetivo**

Avaliar a evidência disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso da PET no câncer do sistema reprodutor feminino.

#### **Métodos**

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos (como Medline, Cochrane y CRD), em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias sanitárias (ETS) e econômicas, guias de práticas clínica (GPC) e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde.

#### **Resultados**

Encontraram-se 13 revisões sistemáticas, sete GPC, 10 políticas de cobertura e duas avaliações de tecnologias em saúde.

#### **Câncer de colo de útero:**

##### **a) Estadiﬁcação:**

Quatro revisões sistemáticas que incluíram entre 8 e 41 estudos avaliaram a capacidade diagnóstica da PET ou PET-TC comparado com a RC ou RMN, ou histologia ganglionar para detectar metástases ganglionares em pacientes com câncer de colo. A PET apresentou uma sensibilidade (S) que oscilava entre 75% e 96% com uma especificidade entre 93% e 97,6%,

sendo ambos parâmetros superiores aos da TC e RMN, mas inferior à biopsia de gânglio sentinela.

b) Detecção de recorrência:

Duas revisões sistemáticas (6 e 12 estudos) avaliaram a utilidade da PET-TC versus a TC ou RMN para avaliar a recorrência ou persistência histológica depois de finalizado o tratamento com cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. A sensibilidade foi superior para a PET-TC (S 94%, E 84%) vs TC (S 85%, E 80%) ou RMN (S 90%, E 90%).

c) Prognóstico:

Outra revisão avaliou, retrospectivamente, a 101 pacientes com câncer de colo uterino submetidos a TC e PET prévio ao tratamento radiante. A sobrevida livre de doença aos dois anos foi de 64% com os dois estudos negativos versus 18% nas pacientes que tiveram uma TC negativa e uma PET positiva.

Câncer de Ovário:

a) Estadificação:

Uma metanálise avaliou o diagnóstico de metástases ganglionares em pacientes com câncer de ovário. Incluíram-se 18 estudos (882 pacientes). A PET mostrou uma sensibilidade significativamente maior (S 73 %, E96%) versus TC (S 42 %, E 95%) e RMN (S 54%, E 83% ).

b) Recorrência:

Uma metanálise avaliou a recorrência de câncer de ovário utilizando PET-TC em pacientes as quais se lhe realizou cirurgia com ou sem radio-quimioterapia que apresentavam marcadores serológicos (CA125), ecografia, RMN e/ou TC positivos. Incluíram-se 29 estudos (161 pacientes). A sensibilidade da PET-TC dos pacientes com recorrência de câncer de ovário foi de 88,6% e a especificidade de 90,3%.

Outra metanálise comparou a capacidade diagnóstica da PET ou PET-TC com o CA125, a TC e a RMN para detectar recorrência de câncer de ovário utilizando como padrão ouro a histologia ou o seguimento clínico por ao menos seis meses. Incluíram 34 estudos (n=1.895 pacientes). A sensibilidade da PET (91% com TC) foi significativamente superior ao resto dos estudos, mas sua especificidade (88% com TC) foi significativamente menor ao do CA125 (93%).

Câncer de endométrio:

Duas revisões sistemáticas (uma para diagnóstico – 243 pacientes – e outras para seguimento – 8 pacientes) avaliaram a sensibilidade e especificidade da PET-TC para diagnóstico de metástases ganglionares utilizando como padrão ouro a histologia. A S da PET-TC foi de 54,6% e a E 94,7% quando se utilizou em diagnóstico e 95,8% y 92,5% no seguimento. Porém não se realizaram comparações com a TC ou RMN.

As GPC americanas, inglesas, europeias e escocesas sugerem a TC ou RMN em pacientes

com tumores de colo uterino e endométrio quando a TC ou RMN haja resultado negativa ou duvidosa e se considera que o resultado da PET pode condicionar uma conduta terapêutica, sobretudo em duas situações: a) para estadição em pacientes candidatas a cirurgia; b) quando existe suspeita de recorrência ou persistência da doença em pacientes candidatas ao tratamento de resgate, dado a capacidade da PET para detectar metástases.

Para o câncer de ovário as GPC sugerem a realização da PET prévio a cirurgia quando aparecem lesões indeterminadas na TC ou Ecografia e para a estadição ante aumento do CA125 quando a TC ou RMN não são conclusivas.

As ATS recomendam seu emprego em pacientes com suspeita de recorrência de câncer de colo que sejam candidata à cirurgia cito-redutora ou quimio-radiação com intenção curativa.

As políticas de cobertura de países desenvolvidos coincidem em cobrir a PET para estadiar ou reestadiar câncer de colo (estádios Ib ou mais), com TC ou RMN negativas para decidir uma conduta terapêutica. Também coincidem em cubrir seu uso em pacientes com suspeita de recorrência de câncer de ovário por sintomas ou aumento do CA125, como imagens negativas ou não conclusivas mediante outros métodos.

### **Conclusões**

A qualidade da evidência encontrada é moderada. Não existem estudos que demonstrem que realizar uma PET em pacientes com tumores genitais femininos se associe a benefícios clínicos. Porém, o resultado da PET poderia associar-se a mudanças na conduta diagnóstica e/ou terapêutica em casos específicos. Suas indicações mais aceitas são em pacientes com câncer de ovário nas quais se suspeita recorrência por aumento do CA125 com imagens convencionais normais e na estadição de pacientes com câncer de colo uterino candidatas a cirurgia ou radioterapia por sua maior capacidade de detectar compromisso ganglionar.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

Las neoplasias genitales femeninas comprenden los tumores localizados en ovarios, trompas, cuerpo, cuello uterino, vagina y vulva. En la Argentina según el Instituto Nacional de Cáncer la frecuencia de cánceres en mujeres para el cáncer útero-cérvix es de 20, para el cáncer de ovario 8,2 y para el cáncer útero 7,5 cada 100,000 habitantes. <sup>1</sup> Las muertes por cáncer de útero y ovario explican el 6,4% de las defunciones oncológicas observadas en las mujeres durante el año 2011.<sup>1</sup>

El cáncer de endometrio es el más frecuente, después del cáncer de mama en los países desarrollados, siendo dos veces más frecuente que el cáncer invasor de cuello.

El cáncer cervical ocupa el séptimo lugar en orden de frecuencia entre los cánceres que se desarrollan en el sexo femenino. La mortalidad asociada a los 5 años es del 27% según la federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (del inglés: International Federation of Gynecology and Obstetrics –FIGO-).<sup>2</sup>

El cáncer de ovario se halla situado en sexto lugar en cuanto a incidencia, del total de neoplasias malignas que afectan a las mujeres de los países desarrollados y en cuarto lugar dentro de las neoplasias ginecológicas, tras el cáncer de mama, endometrio y cérvix. Es el cáncer de peor pronóstico dentro de los tumores malignos genitales. Es la causa más frecuente de muerte de todas las neoplasias malignas ginecológicas y la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer. <sup>1</sup>

Los tumores malignos de la vulva constituyen el 1% de todas las neoplasias malignas de la mujer.

Los estudios por imágenes, principalmente tomografía computada (TC) y Resonancia magnética nuclear (RMN) cumplen un rol fundamental en el abordaje diagnóstico de la mayoría de estos tumores. El PET es propuesto como un método diagnóstico adicional que podría ser útil para el diagnóstico, estadificación, re-estadificación, control de tratamiento, diagnóstico de recurrencia, seguimiento y marcador pronóstico para muchas de estas neoplasias.

A lo largo de este documento se desarrollará el uso del PET para las siguientes indicaciones:

### a. Cáncer de cuello de útero: <sup>3</sup>

Estadificación: La estadificación habitualmente es llevada a cabo según las recomendaciones de FIGO con Radiografía (Rx) de tórax, pielografía endovenosa y colon por enema. En base a ello las pacientes serán candidatas a cirugía o a quimiorradiación. Esta estadificación no evalúa la presencia de ganglios para-aórticos, los cuales de estar comprometidos se asocian a menor sobrevida. El patrón de oro para evaluar este compromiso es la estadificación quirúrgica, la

cual no siempre está disponible y se asocia a eventos adversos. El PET es propuesto como un método no invasivo que permite detectar lesiones a distancia y compromiso ganglionar para-aórtico. El primer punto es importante en pacientes que de no presentar metástasis a distancia serán tratadas con cirugía radical, mientras que el segundo es de relevancia en pacientes candidatas a recibir radioterapia en las cuales el campo de radiación debe ser ampliado.

Detección de recurrencia: No existe un consenso hasta el momento de que estudios deben solicitarse en el seguimiento de estas pacientes. Entre las recomendaciones está realizar una visita clínica periódica con toma de papanicolau y solicitar otros estudios en caso que la paciente presente síntomas. El PET es propuesto como una herramienta diagnóstica de seguimiento en pacientes con alto riesgo de compromiso local regional, con la finalidad de detectar adenopatías.

Pronóstico: Aproximadamente un tercio de las pacientes con cáncer de cuello presentarán una recurrencia, la mayoría de ellas dentro de los dos años. Entre los factores pronósticos se encuentran el estadio, el compromiso ganglionar al momento del diagnóstico y la presencia de tumor al examen físico. El resultado del PET durante el seguimiento de estas pacientes es también postulado como una herramienta pronóstica.

#### b. Ovario: <sup>4</sup>

Diagnóstico: Habitualmente el abordaje diagnóstico de una paciente con una masa pélvica incluye una ecografía y/o TC de abdomen y pelvis, marcadores tumorales (CEA 125, Alfabetoproteína, Gonadotrofina coriónica), seguido de la confirmación histológica a través de la cirugía. No está recomendada en este tipo de tumor la punción aspiración con aguja fina por el riesgo de diseminación en la cavidad peritoneal.

Detección de recurrencia: Aproximadamente un 60-70% de las pacientes con cáncer de ovario presentarán recurrencia luego del tratamiento. El patrón de oro para su detección es la laparotomía exploradora. Sin embargo, este es un método invasivo, con elevada tasa de eventos adversos. Como métodos no invasivos se ha propuesto el seguimiento con marcadores tumorales (CEA 125), TC, RMN y /o PET.

#### c. Endometrio:<sup>5</sup>

Diagnóstico y estadificación: El diagnóstico de cáncer de endometrio ante sospecha clínica es realizado por biopsia guiada o no por histeroscopia. La estadificación clínica no refleja la extensión de la enfermedad en un 15-20%. Por este motivo, actualmente la estadificación es quirúrgica evaluando el tipo histológico, el compromiso de miometrio y ganglios retroperitoneales. La TC y la RMN son indicadas con la finalidad de detectar enfermedad

extrauterina. El PET es propuesto como un método alternativo a estas imágenes a ser realizado previo al tratamiento.

Seguimiento: El seguimiento invasivo en esta patología no ha demostrado prolongar la sobrevida. Por este motivo, y teniendo en cuenta que el 70% de las recidivas en estadios tempranos son sintomáticas, habitualmente el seguimiento es clínico.

## **2. LA TECNOLOGÍA**

La tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés “Positron Emission Tomography”) es un método de imágenes de Medicina Nuclear que permite obtener información acerca de la funcionalidad de los tejidos en forma tridimensional. Para ello, se administra al paciente una molécula marcada con un isótopo emisor de positrones (generalmente Fluorodesoxiglucosa - 18-FDG-) y se obtienen imágenes de su distribución espacial en el organismo. Las lesiones malignas tienen un incremento en la actividad metabólica, presentando mayor captación de 18 FDG. <sup>6</sup>

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

La dosis total de radioactividad es similar a una TC.

Los nuevos equipos fusionan el 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, convirtiéndose en la actualidad prácticamente en la nueva técnica estándar, especialmente en los países desarrollados.

## **3. OBJETIVO**

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

#### 4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: Positron-Emission Tomography[Mesh] OR Positron-Emission[tiab] OR Emission Tomograph\*[tiab] OR PET[tiab]) AND (Urogenital Neoplasms[Mesh] OR (uter\*[tiab] OR vaginal[tiab] OR fallopian[tiab] OR vulvar[tiab]) AND (cancer[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR neoplas\*[tiab])), limitándola a metanálisis, guías de práctica clínica o utilizando los filtros de “Therapy/Narrow” o “systematic[sb]”.

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

#### 5. RESULTADOS

En este reporte se incluyeron para la estadificación de cáncer de cuello de útero: cuatro revisiones sistemáticas, tres estudios prospectivos; para la detección de recurrencias dos revisiones sistemáticas y para evaluación del pronóstico un meta-análisis, una revisión sistemática y un estudio de cohorte retrospectivo.

Para la estadificación del cáncer de ovario se incluyeron una revisión sistemática y tres estudios prospectivos; para la detección de recurrencias tres revisiones sistemáticas, y tres estudios de cohortes prospectivos. No se encontraron estudios para la evaluación del pronóstico en este tipo de cáncer.

Para la estadificación del cáncer de endometrio se incluyeron una revisión sistemática y un estudio prospectivo y para el seguimiento una revisión sistemática y un estudio de cohorte.

Se incluyeron siete guías de Práctica clínica o Consensos que evaluaran la utilidad del PET en pacientes con tumores genitourinarios femeninos publicadas hasta marzo del 2014. Posteriormente, se extendió la búsqueda a estudios que hubieran evaluado indicaciones no contempladas en las revisiones sistemáticas o meta-análisis o hubieran sido publicados posteriormente a la fecha de búsqueda de la última revisión del tema.

También se incluyeron 2 evaluaciones de tecnologías realizadas sobre cáncer de endometrio.

Los resultados para cada neoplasia se resumen a continuación:

**a) Cuello de útero:**

**a)1. Estadificación**

Kang y col<sup>7</sup> publican en el año 2010 un metanálisis en el que evalúan la utilidad del PET con 18F-FDG en la detección de metástasis ganglionares para-aórticas en pacientes con carcinoma de cuello uterino. Para ello realizan una revisión de la literatura hasta marzo 2009, incluyendo 10 estudios (385 mujeres), en los cuales se comparaba la performance del PET o PET-TC para diagnosticar metástasis para-aórticas, comparada con la anatomía patológica. La calidad de los estudios fue evaluada con la escala de QUADAS, la cual presentó un promedio de 9,1 con un rango de 7-12 (el puntaje máximo es de 14). En dos de los estudios incluidos sometían a PET a pacientes que a criterio del cirujano o por sospecha a la palpación requerían mayor estudio (en ellos la prevalencia de metástasis fue de 9 y 25% respectivamente); en seis de los estudios las pacientes tenían imágenes previas (TC, RMN o PET), encontrando una prevalencia de compromiso ganglionar de 8 a 28% según cada ensayo; finalmente dos estudios sometían a PET a todas las pacientes encontrando metástasis en el 7-11% de las mujeres. La prevalencia global de metástasis en la población analizada fue de 14,2%. La sensibilidad global fue baja (34% IC 95% 10%-72%), presentando gran heterogeneidad entre los estudios. Sin embargo, la especificidad fue elevada (97% IC 95% 93-99) con un likelihood ratio positivo (LR) de 12,5 (IC 95% 4,6-33,6). La presencia de falsos positivos y negativos fue de 27% y 8% respectivamente. Cuando se analizó la sensibilidad del PET en las pacientes con prevalencia de metástasis superior al 15% (parámetro identificado como confundidor de los resultados de sensibilidad), la sensibilidad ascendió a 73%, manteniendo una especificidad superior al 90%. En este grupo, la tasa de falsos positivos permaneció aún elevada (21,9%). Los autores sugieren que el PET podría ser utilizado para detectar metástasis ganglionares para-aórticas en pacientes con prevalencia aumentada (>15%), pero no suplanta la estadificación quirúrgica en pacientes con bajo riesgo como podrían ser mujeres con carcinoma de cuello estadio I-II y/o estudios previos negativos.

Choi y col<sup>8</sup> publican en el año 2010 un metanálisis en donde evalúan la capacidad diagnóstica del PET (comparado con la TC o RMN) para detectar metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de cuello. Para ello, realizan una búsqueda en diciembre 2007 de todos aquellos estudios que hubieran analizado la performance diagnóstica de estos estudios comparándola con el patrón de oro (histología ganglionar), incluyendo 41 estudios.

La sensibilidad del PET o PET TC desde una perspectiva del paciente, fue significativamente superior a la de la TC (82% vs 50%,  $p < 0,001$ ) y RMN (82% vs 56%  $p < 0,001$ ). La especificidad también fue mayor: 95% PET vs 92% TC  $p = 0,04$ ; 95% PET vs 91% RMN;  $p < 0,001$ . El área

bajo la curva ROC del PET fue de 0,96, siendo la misma estadísticamente superior a la RMN. Para mayor detalle, consultar la Tabla 5 de Choi y col<sup>12</sup>. Debe destacarse que en la mayoría de los análisis se detectó gran heterogeneidad y que los autores no reportan la calidad de los estudios incluidos.

Selman y col<sup>9</sup> publican en 2008 una revisión sistemática con metanálisis en el que evalúan la utilidad de diferentes métodos diagnósticos para detectar metástasis ganglionares (pelvianas y para-órticas) en pacientes con cáncer de cuello. Para ello realizan una búsqueda sistemática de la literatura hasta 2006, incluyendo 72 estudios (n=5042 mujeres), de los cuales 32 presentaban alta calidad metodológica, 52 intermedia calidad y los restantes 11 baja calidad. 8 estudios evaluaron la performance diagnóstica del PET comparado con la histología de la linfadenectomía, incluyendo 445 mujeres. Si bien la biopsia de ganglio centinela fue el mejor método diagnóstico para descartar o confirmar el compromiso ganglionar, el PET fue un método mas preciso que la TC y/o RMN, con una sensibilidad del 74,7% (IC 95% 63,3-84), especificidad de 97,6% (IC 95% 95,4-98,9), un LR+ de 15,3 y un LR- 0,27. Para mayor detalle, consultar la tabla 2 de Selman y col<sup>13</sup>. La probabilidad post test de presentar metástasis ganglionares ante un resultado positivo fue de 85% (independientemente del estadio de enfermedad), mientras que ante un resultado negativo la misma fue del 9%. Para mayor detalle, consultar la tabla 3 de Selman y col<sup>13</sup>.

Havrilesky y col.<sup>10</sup> publican en 2005 una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la utilidad del PET con 18-FDG comparado con imágenes tradicionales (TC o RMN) para estadificar y/o detectar recurrencia en pacientes con cáncer de cuello u ovario. Para ello realizan una búsqueda sistemática (fecha de búsqueda abril 2003), incluyendo 15 estudios en pacientes con cáncer de cuello y 10 en cáncer de ovario. Debe destacarse que la calidad de los mismos no fue reportada, exceptuando que se desconoce en todos los estudios si los investigadores eran “ciegos” a los resultados de imágenes previas. El patrón de oro de comparación fue la histología o el seguimiento mayor a seis meses. Cuatro estudios prospectivos evaluaron la performance del PET para detectar compromiso ganglionar para-aórtico comparado con los resultados histológicos de la linfadenectomía. En ellos, la sensibilidad fue del 84% (IC 95% 68–94 %) y la especificidad de 95% (IC 95% 89–98%), con un área bajo la curva ROC de 0,92. Uno de los cuatro estudios reportó la sensibilidad y especificidad de la RMN en estos pacientes encontrando que la misma fue de 67% y 100% respectivamente. La heterogeneidad entre los estudios no fue reportada en ningún caso. Cuatro estudios evaluaron la utilidad del PET para diagnosticar metástasis en ganglios pélvicos comparado con la linfadenectomía o el seguimiento clínico, observando una sensibilidad global de 79% (IC 95% 65%–90%) y una especificidad global de 99% (IC 95% 96%-99%). En estos casos la sensibilidad global de la RMN fue de 72% (IC 95% 53%-87%) con especificidad de

96% (IC 95% 92%-98%), mientras que la TC tuvo 47% de sensibilidad (IC 95% 21%-73%), no pudiendo evaluarse la especificidad global.

Tsai y col.<sup>11</sup> publican en 2010 un estudio prospectivo aleatorizado, en el que evalúan la utilidad del PET con 18FDG en pacientes con cáncer de cuello de útero con linfadenopatías pelvianas pero sin adenopatías para-aórticas por RMN candidatas a quimiorradiación (irradiación pélvica junto a seis ciclos de cisplatino semanal). Para ello aleatorizaron 129 mujeres a realizarse un PET antes de comenzar el tratamiento (n=66) o no efectuarlo (n=63). La edad promedio de las pacientes era de 53,4 años +/- 11,9 años. En un 11% de ellas, el PET detectó nuevas metástasis, requiriendo extender el campo de radiación. Pese a ello, a los cuatro años de seguimiento no se detectaron diferencias en la sobrevida global entre las pacientes sometidas a PET y las que no (79% vs 85%, p=0,65), sobrevida libre de enfermedad (75% vs 77% p=0,64) y sobrevida libre de metástasis (82% vs 78% respectivamente, p=0,83).

Leblanc y col.<sup>12</sup> publican en 2011 un estudio multicéntrico cuyo objetivo fue evaluar la precisión diagnóstica del PET-CT con 18-FDG en la detección de ganglios para-aórticos en pacientes con cáncer de cuello localmente avanzado. Para ello incluyen 125 pacientes con RMN y/o TC sin compromiso de ganglios para-aórticos, los cuales son referidos a realizar un PET. La edad promedio fue de 48 años con un rango de 10-85 años. La persona que analizó los resultados del PET era "ciega" a los resultados anatomo-patológicos. Posteriormente el individuo era sometido a linfadenectomía para-aórtica, siendo la anatomía patológica el patrón de oro de comparación. El 16,8% de las pacientes presentó ganglios positivos. La sensibilidad del PET fue de 33% con una especificidad de 94%, VPP 54% y VPN de 88%. El compromiso de los ganglios para-aórticos por medio del PET y la anatomía patológica fue un importante predictor de sobrevida a dos años.

Tabla 1: Sobrevida según compromiso ganglionar

| Compromiso ganglionar                | Sobrevida a dos años (%) | P     |
|--------------------------------------|--------------------------|-------|
| Compromiso ganglionar por PET        |                          |       |
| Negativo                             | 80%                      | 0,002 |
| Positivo                             | 38%                      |       |
| Compromiso ganglionar por histología |                          |       |
| Negativo                             | 85,3%                    | 0,00  |
| Positivo                             | 28,6%                    |       |

Fuente: Leblanc E y col. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 Aug; 18(8):2302-9. Adaptación personal

Ramirez y col.<sup>13</sup> publican en 2011 un estudio prospectivo en el que se evaluó la precisión diagnóstica del PET-TC para detectar metástasis ganglionares para-aórticas en pacientes con cáncer de cuello de útero localmente avanzado. Evalúan 60 pacientes con un rango de edad de 23-84 años, sin evidencia de adenopatías por TC o RMN, a las que someten a realizarse un PET-TC con 18FDG. Los resultados fueron comparados con el resultado anatomopatológico de la linfadenectomía extraperitoneal laparoscópica. Un 23% de las pacientes presentó adenopatías positivas en la linfadenectomía. La sensibilidad del PET-CT para detectar estas adenopatías fue de 36%, con una especificidad del 96%, VPP de 71% y VPN de 83%.

Loft y col.<sup>14</sup> publican en 2007 un estudio prospectivo con 120 pacientes con cáncer de cuello de útero estadio 1B o más, a las que se las somete a un PET-CT a fin de evaluar su utilidad en la estadificación como complemento de los métodos recomendados por FIGO. Las pacientes fueron estadificadas por FIGO y sometidas a un PET en las dos semanas siguientes. De acuerdo a la estadificación fueron divididas en dos grupos de tratamiento: 27 pacientes fueron sometidas a histerectomía radical con linfadenectomía y 92 a radio-quimioterapia. La sensibilidad del PET en ellas para detectar metástasis ganglionares pélvicas fue del 75% con una especificidad del 96%, VPN 96% y VPP 75% (intervalos de confianza no reportados). La sensibilidad del PET para detectar adenopatías para-aórticas fue de 100% con una especificidad de 99%, VPP 94% y VPN 100%. Para la detección de metástasis a distancia el PET fue 100% sensible y 94% específico, con VPN de 100% y VPP de 63%.

### a)2. Detección de recurrencia

C Meads y col <sup>6</sup> publicaron en el año 2013 una revisión sistemática y un estudio de costo efectividad sobre el uso de PET/TC vs el uso de Tomografía computada o Resonancia Magnética Nuclear en pacientes con cáncer de cuello uterino en mujeres con sospecha de recurrencia o persistencia histológica después de por lo menos tres meses de terminado el tratamiento con cirugía, quimioterapia o radioterapia. Se incluyeron para la revisión de diagnóstico 12 estudios (seis incluían el uso de PET/TC, dos el uso de RMN, tres el uso de TC y uno el uso de RMN y TC). Incluían 77 pacientes de estudios prospectivos y 260 pacientes de estudios observacionales.

El meta-análisis mostró para la PET/TC una sensibilidad del 92,2 % (IC95%: 85,1-93,9%), y una especificidad de 88,1% (IC95%: 77,9 -93,9%). No se realizó meta-análisis para la RMN y TC por heterogeneidad elevada en tres de los estudios. La sensibilidad y la especificidad para la RMN variaban entre 82 -100% y 78-100% respectivamente. Y para la TC entre 78-93 % para la sensibilidad y 0-95% para la especificidad.

Havrilesky y col. <sup>15</sup> en la revisión sistemática antes mencionada incluyen seis estudios retrospectivos en los que se evaluó la utilidad del PET en pacientes con recurrencia del tumor. Tres de ellos, reportaron la sensibilidad y especificidad cuando la misma era sospechada clínicamente siendo la misma de 96% (IC 95% 87-99 %) y 81% (IC 95% 58-94%), respectivamente. En dos de los estudios, el PET fue realizado sin sospecha de recurrencia, siendo la sensibilidad y especificidad en estos casos de 92% (IC 95% 77–98%) y 75% (IC 95% 69–80%), respectivamente.

### a)3. Pronóstico

Qianying Zhao y col <sup>2</sup> publican un meta-análisis en el año 2013 en el que evalúan el valor pronóstico del PET o PET/TC en la supervivencia de pacientes con cáncer de cuello de útero. Realizan una revisión de la literatura hasta marzo 2013, incluyendo 16 estudios en donde se evaluaba el valor pronóstico pre-tratamiento y pos-tratamiento del 18F-FDG PET o PET / CT en pacientes con cáncer cervical primario diagnosticado inicialmente por histopatología sea por cirugía o biopsia. Se excluyeron los estudios que del uso de PET o PET / CT en el diagnóstico, seguimiento de recurrencia o metástasis. Los puntos finales que se evaluaron fueron: supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión, o la supervivencia libre de recaída que se la definió como la supervivencia libre de eventos.

El valor predictivo pre-tratamiento del PET o PET/TC para la supervivencia libre de eventos fue evaluado en 10 estudios que incluían 1242 pacientes que comparaban PET o PET/TC positivos vs PET o PET/TC negativos para cáncer de cuello. La recurrencia o el riesgo de recaída fue 2.7 veces mayor en el grupo de PET o PET/TC positivo vs el PET o PET/TC negativos (HR:

2,681, IC del 95%, 2,059-3,490).

El valor predictivo post-tratamiento del PET o PET/TC para la supervivencia libre de eventos fue evaluado en 3 estudios que incluían 375 pacientes que comparaban PET o PET/TC positivos vs negativos para cáncer de cuello luego de diversas terapias (cirugía con o sin quimioterapia /radioterapia). Los pacientes con PET/TC positivos tenían un riesgo de recaída de 2 veces mayor vs el grupo de PET/PET/TC negativos (HR: 2.030; IC 95%: 1.537- 2.681)

Havrilevsky y col.<sup>15</sup> en su revisión ya mencionada incluyen dos estudios en los que se evaluó si los resultados del PET podían comportarse como un marcador pronóstico. Uno de ellos evaluó retrospectivamente a 101 pacientes con cáncer de cuello sometidos a TC y PET previo a recibir tratamiento radiante. La sobrevida libre de enfermedad a dos años en aquellos cuyos dos estudios eran negativos para imágenes ganglionares para aórticas fue de 64% vs. 18% en los pacientes que tenían una TC negativa y un PET positivo y 14% en aquellos en los que ambos estudios fueron positivos. El segundo estudio evaluó la sobrevida global y libre de enfermedad en 47 pacientes con cáncer de cuello sometidos a PET previo al tratamiento radiante. Aquellas mujeres cuyo PET era negativo tuvieron mejor sobrevida global ( $p=0,04$ ) y libre de enfermedad ( $p=0,03$ ) a los dos años y medio que aquellas con compromiso ganglionar por PET. Cuando se evaluó el resultado del PET con otros factores pronósticos como el tamaño y forma del tumor, la sobrevida fue de 88% en las pacientes con un buen pronóstico y 25% en aquellas con mal pronóstico.

Schwartz y col.<sup>16</sup> publican en 2007 una cohorte diseñada para evaluar la utilidad del PET-TC con 18-FDG en el seguimiento de pacientes con cáncer de cuello de útero luego de recibir radioterapia y quimioterapia. Para ello, incluyen 92 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello entre 2003 y 2006, a las que se les realizó un PET luego del tratamiento y tuvieron un seguimiento de al menos seis meses. A fines del 2006, el 40% no tenía evidencia de enfermedad, 11,8% tenía recaída, 7,9% había fallecido por la enfermedad y 0,7% había fallecido por otra causa. La confirmación de recaída se realizó en base a la biopsia en más del 50% de los casos y por seguimiento en el resto. En el 70% de ellas, el PET de seguimiento mostró una respuesta metabólica completa, observándose persistencia de hipercaptación en la zona irradiada en un 16% y nuevas zonas patológicas en el 13%. El resultado del PET fue predictor de sobrevida a la enfermedad y sobrevida libre de progresión: en las pacientes con un PET negativo el 96% no había fallecido por la enfermedad a los 3 años, mientras que solo el 43% no había muerto por cáncer de cuello en el grupo de mujeres con un PET con persistencia de lesiones en la zona irradiada. En las mujeres con nuevas zonas de hipercaptación, la sobrevida a dos años fue de 14%. La sobrevida libre de progresión a tres

años fue de 78% para las mujeres con PET negativo, 33% para las pacientes con persistencia de captación en la zona irradiada y 0% para aquellas con nuevas lesiones.

En el análisis multivariado el resultado del PET a los tres meses del tratamiento fue el mejor predictor de sobrevida libre de enfermedad (HR 32,6 IC 95% 10,2-103,8). También fue un importante predictor de sobrevida por causa específica. Para mayor detalle, consultar la gráfico 2 de Schwarz y col<sup>19</sup>.

|   | PET con enfermedad progresiva | PET con enfermedad persistente | Compromiso ganglionar previo al tratamiento |
|---|-------------------------------|--------------------------------|---|
| HR sobrevida libre de enfermedad (IC 95%) | 32,6 (10,2-103,8)<br>p<0,001  | 6,3 (2,7-14,6)<br>p<0,001      | 3,5 (1,5-8,1)<br>p=0,003                    |

## b) Ovario:

### b)1. Recurrencia

Zhao Limei y col<sup>17</sup> publican en el año 2013 una revisión sistemática con metanálisis para detectar recurrencia de cáncer de ovario para utilizando PET/TC en pacientes que se les realizo cirugía con o sin radio-quimioterapia con marcadores serológicos (CA125), ecografía, RMN y/o TC positiva . Se incluyeron 29 estudios (1651 pacientes) publicados hasta noviembre del 2012. Siete estudios eran prospectivos y 15 estaban cegados.

La sensibilidad de la PET/TC en los pacientes con recurrencia de cáncer de ovario fue de fueron 88,6% (IC 95%: 86,6% - 90.3%), la especificidad del 90,3% (IC 95%: 87,6% -92.7%), la razón LH positivo de 6,104 (IC95%:3,9-9,5) y la razón LH negativa de 0,122 (IC 95%: 0,007-0,192).

El OR de la PET/TC para detectar recurrencia de cáncer de ovario vs los no recurrentes diagnosticados con PET/TC fue de 57 (IC95%:30-105).

Gu y col.<sup>18</sup> publican en 2009 una revisión sistemática con metanálisis a fin de comparar el CA125, la TC, la RMN y el PET (con o sin TC) para detectar recurrencia de cáncer de ovario utilizando como patrón de oro el resultado de la anatomía patológica o el seguimiento clínico por al menos seis meses. Incluyen 34 estudios (1895 pacientes) publicados hasta fines de 2007, en los cuales el ciego se respetó en solo 13, el reclutamiento fue consecutivo en solo 8 de los estudios y en 11 estudios podría existir la posibilidad de sesgo de verificación. Además, se reportó la presencia de sesgo de publicación. Se reportó heterogeneidad en la mayoría de los resultados. El área bajo la curva global del PET (con o sin TC) fue de 0,93 sin TC y 0,96 con

TC, siendo estadísticamente superior a la de la TC y la RMN pero no observándose diferencias con el CA125. La sensibilidad del PET también fue superior al resto de los estudios pero su especificidad fue significativamente menor a la del CA125. Los autores concluyen que el PET podría ser de utilidad en pacientes con cáncer de ovario y aumento de CA125, en los que las imágenes de TC o RMN sean negativas.

Tabla 2: Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC de los distintos métodos diagnósticos para detectar recurrencia de cáncer de ovario

|        | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Área bajo la Curva Roc |
|--------|------------------|-------------------|------------------------|
| PET    | 88 (84-92)       | 89 (83-94)        | 0,93                   |
| PET TC | 91 (88-94)       | 88 (81-93)        | 0,96                   |
| CA 125 | 69 (65-72)       | 93 (89-95)        | 0,92                   |
| TC     | 79 (74-84)       | 84 (76-9)         | 0,88                   |
| RMN    | 75 (69-8)        | 78 (7-85)         | 0,8                    |

Fuente: Gu P y col. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2009 Jul; 71(1):164-74. Adaptación personal

Havrilevsky y col<sup>14</sup> en su revisión ya mencionada incluyen incluyen 10 estudios que evaluaron la utilidad del PET en cáncer de ovario; todos ellos ante persistencia o recurrencia del tumor, no encontrándose ningún ensayo que evaluara la utilidad de este estudio para la detección de metástasis. Cinco de los estudios incluidos evaluaron el uso del PET para el seguimiento a fin de detectar tumor persistente o recidiva sin sospecha clínica. En tres de ellos, la ausencia de sospecha clínica fue definida como imágenes convencionales y CA-125 normales, siendo la sensibilidad global reportada de 54% (IC 95% 39%-69%) y la especificidad de 73% (IC 95% 56%-87%). Un estudio prospectivo en el que ante falta de sospecha clínica se sometía a las pacientes a PET y laparoscopia exploradora reportó una sensibilidad del 18% y una especificidad del 45%. Cuando no se requería estudios previos para realizar el PET la sensibilidad y especificidad del PET fue de 82% y 90% respectivamente. Tres estudios evaluaron la utilidad del PET para detectar recurrencia en pacientes con un CA125 aumentado e imágenes negativas o no concluyentes. En ellos, la sensibilidad fue de 96% (IC95% 88%–99%) con una especificidad de 80% (IC 95% 44%–97%). Finalmente, seis estudios evaluaron la utilidad del PET ante sospecha clínica de recurrencia, observando una sensibilidad global de 90% (IC 95% 82%–95%) y una especificidad de 86% (IC 95% 67%–96%), con un área bajo la curva ROC de 0,91. Dos de estos estudios compararon el PET con la TC o la RMN

(sensibilidad global de 68% IC 95% 49%–83% y especificidad global 58% IC 95% 33%–80%). La sensibilidad global del CA-125 aumentado fue de 81% (IC 95% 62%–92%) con una especificidad de 83% (IC 95% 58%-96%).

Ruiz Hernández y col.<sup>19</sup> publican en 2005 una revisión sistemática acerca de la utilidad del PET para la detección de recurrencia del cáncer de ovario. Para ello incluyen 17 estudios (338 pacientes). 5 de los estudios eran prospectivos, 2 de ellos retrospectivos y en el resto este aspecto no queda claro. Los estudios incluidos fueron de baja-intermedia calidad metodológica. La sensibilidad del PET fue del 94% (IC 95% 93-96%) existiendo heterogeneidad entre los estudios. La especificidad global fue de 65% (IC 95% 46%-85%), no habiendo heterogeneidad.

Fulham y col.<sup>20</sup> publican en 2009 un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico con el objetivo de evaluar la utilidad del PET-TC en pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer de ovario por aumento del CEA125. La edad de las pacientes osciló entre 35 y 85 años. Se les solicitó a los médicos tratantes que especificaran el tratamiento planeado previo a realizar el PET. Con los resultados de este estudio, se les pidió a los médicos que especificaran en cuanto había cambiado la conducta terapéutica el resultado del PET. Las mujeres fueron seguidas por 12 meses. En el 67,8% (IC 95% 58,4-77,6) de las pacientes el PET detectó imágenes no observadas en la TC, siendo la mayoría infradiafragmáticas. En un 58,9% (IC 95% 48,7-59,1) de las pacientes el resultado del PET alteró la conducta terapéutica, modificando el tipo de tratamiento a seguir en el 48,9%. Al año de seguimiento, el 16,6% de las pacientes había fallecido, el 22,2% estaba libre de enfermedad y el 15,6% presentaba una enfermedad estable.

Chung y col.<sup>21</sup> publican en 2007 un estudio prospectivo en el que evaluaron la capacidad diagnóstica del PET-TC con FDG para diagnosticar recidiva tumoral en pacientes con cáncer de ovario. Incluyen 70 mujeres consecutivas cuya edad promedio era de 51 años (rango 28-80), tratadas con cirugía citorreductora y quimioterapia, en las que se sospechaba recidiva tumoral por aumento de los marcadores y/o imágenes previas sospechosas. Las mismas fueron sometidas a PET-TC y los resultados comparados con la anatomía patológica o con el seguimiento. Los médicos encargados de evaluar el PET desconocían los niveles de CEA 125 de la paciente y los resultados de imágenes previas. Un 54,8% tuvieron una recidiva confirmada (60% por biopsia, el resto por seguimiento). La sensibilidad del PET-TC fue de 93,3% con una especificidad del 96,9% y una precisión diagnóstica del 94,8%. Los valores predictivos positivos y negativos fueron de 97,7% y 91,2% respectivamente. El resultado del PET cambió la conducta diagnóstica o terapéutica en el 24,7% (en 11 pacientes se decidió un tratamiento no antes planeado mientras que en 8 se evitó un estudio diagnóstico anteriormente estipulado).

## b)2. Diagnóstico

Ying Yuan y col.<sup>22</sup> publican en el año 2012 una revisión sistemática con metanálisis cuyo objetivo es evaluar el diagnóstico de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de ovario. Se incluyeron 18 estudios (882 pacientes). Se estimó para cada técnica diagnóstica (TC, RMN y PET/TC) sensibilidad, especificidad. Para la TC la sensibilidad fue de 42 % (IC95%: 36-50%), la especificidad fue de 95 % (IC95%: 93-96), para RM sensibilidad fue de 0,54 (IC95%:44-65%) y una especificidad de 0,83 (IC95%: 85-91%) y para PET/TC una sensibilidad 73% (IC95%:68-79%) y una especificidad de 96 (IC95%: 96-98%).

Nam y col.<sup>23</sup> publican en 2009 un estudio prospectivo cuyo objetivo fue evaluar la capacidad del PET-CT (comparado con la TC, RMN y Doppler) para diagnosticar y estadificar el cáncer de ovario. Para ello enrolaron 133 pacientes entre 15 y 77 años con sospecha de cáncer de ovario (definido por clínica, imagen ecográfica y aumento de CEA 125) y las sometieron a PET y a otro estudio por imágenes para evaluar los ovarios y anexos, abdomen y pelvis (PET n=133, TC o RMN n=89, Doppler n=107). Los encargados de evaluar estos estudios conocían la historia de la paciente pero desconocían los resultados de la imagen complementaria. Los resultados de los estudios fueron comparados con los resultados histopatológicos (patrón de oro), los cuales demostraron lesiones benignas en el 18,8%, borderline en el 9,8% y malignas en el 71,4% restante. De acuerdo con la estadificación FIGO, un 25,2% tenía la lesión confinada a ovario, un 4,4% presentaba compromiso de ovario y pelvis y un 70,4% se había diseminado a abdomen. El PET CT presentó una precisión diagnóstica para diferenciar lesiones malignas de benignas estadísticamente superior ( $p=0,013$ ) a la del resto de los métodos de imágenes (92% vs 83% el Doppler y 74,9% la TC-RMN), con una sensibilidad de 97,9% y una especificidad de 73,7%. En la detección de ganglios linfáticos y compromiso pelviano o abdominal, la sensibilidad del PET fue de 83,6% y 94,6% respectivamente, con una especificidad de 81,6% y 82,8%, no encontrándose diferencias con la TC o RMN. Para mayor detalle consultar Tabla 2 de Nam y col.<sup>24</sup> La estadificación por PET fue similar a la quirúrgica en el 78% de los casos. En un 15,4% de las pacientes el PET sobre-estadificó las pacientes, mientras que en el 6,6% restante el PET reportó menor compromiso que el reportado por la estadificación quirúrgica.

Castellucci y col.<sup>24</sup> publican en 2007 un estudio con el objetivo de evaluar la capacidad diagnóstica del PET 18-FDG para detectar cáncer de ovario y estadificarlo. Para ello, someten a 50 pacientes consecutivas candidatas a cirugía por una masa pelviana a realizarse una ecografía transvaginal con Doppler, una TC de tórax y abdomen y un PET. Los resultados eran comparados con la anatomía patológica post-quirúrgica. La edad promedio de las pacientes era de 64 años, con un rango entre 23 y 89 años. Un 64% tenía un tumor maligno por la histología. El PET tuvo una sensibilidad de 87%, con una especificidad del 100%, VPN 81%, VPP 100% y

precisión del 92% (comparado con la ecografía que presentó 90%, 61%, 78%, 80% and 80%, respectivamente). En la estadificación el PET fue preciso en el 69% de las pacientes, siendo este valor para la TC del 53%.

Risum y col.<sup>25</sup> publican en 2007 un estudio prospectivo con el objetivo de evaluar la capacidad del PET-TC para diagnosticar cáncer de ovario en mujeres que presentan una masa pélvica. Para ello incluyen 101 pacientes consecutivas candidatas a cirugía por esta tumoración a las que someten a realizarse un PET pre-quirúrgico. El resultado fue comparado con los resultados de la anatomía patológica en 97 pacientes. Las mujeres incluidas tenían una edad promedio de 60 años (rango 24-85 años), un índice de riesgo de malignidad >150 (basado en la ecografía, nivel de CEA 125 y estado de menopausia), sin historia de cáncer previo. 57 pacientes tuvieron un tumor maligno, siendo la sensibilidad del PET para detectarlo del 100%, con una especificidad del 92,5%. Los autores concluyen que el PET tiene una elevada capacidad para diagnosticar cáncer de ovario, sugiriendo que se lo considere la técnica de imagen de elección en aquellas pacientes en las que se requiera información adicional previo a la cirugía.

Grab y col.<sup>26</sup> publican en el 2000 un estudio cuyo objetivo fue comparar la capacidad diagnóstica de la ecografía transvaginal, la RMN y el PET para caracterizar masas anexiales. Para ello someten a 101 pacientes consecutivas con este tipo de tumoración a estos tres estudios y luego a una laparoscopia con toma de biopsia. Las mujeres incluidas estaban asintomáticas y tenían una edad promedio de 45 años (rango 18-82). Las tres imágenes eran evaluadas en forma conjunta por una junta que desconocía otros datos de la paciente. Los resultados para cada método diagnóstico se resumen en la siguiente tabla:

*Tabla 3: Características diagnósticas de los distintos métodos para diferenciar masas pelvianas*

|           | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN | Precisión |
|-----------|--------------|---------------|-----|-----|-----------|
| Ecografía | 92%          | 60%           | 23% | 98% | 63%       |
| RMN       | 83%          | 84%           | 42% | 97% | 84%       |
| PET       | 58%          | 80%           | 28% | 93% | 77%       |

*Fuente: Grab D y col. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Gynecol Oncol. 2000 Jun;77(3):454-9. Adaptación personal.*

### **c) Cáncer de endometrio**

#### **c)1. Diagnóstico. Estadificación**

Ming-Che Chang y col.<sup>27</sup> publican en el año 2012 una revisión sistemática con metanálisis para evaluar la utilidad de la PET/TC para la detección de metástasis ganglionares en pacientes con

cáncer de endometrio. Se incluyeron siete estudios (243 pacientes); tres estudio eran prospectivos y cuatro retrospectivos. Se estableció la sensibilidad y especificidad de la PET/TC, utilizando como patrón de oro la histología del cáncer de endometrio.

La sensibilidad y especificidad para la PET o PET/Tc para detectar metástasis ganglionares fue de 54,6 (IC95%:48.7–75.7%) y 94.7% (IC: 90.4–97.4%) respectivamente. El área bajo la curva fue de 0,95. La razón LR positiva fue de 10.465 (IC95%:5.646–19.396) y la razón LR negativa fue de - 0.399 (IC95%: 0.284–0.560)

Suzuki y col.<sup>28</sup> publican en 2007 un estudio con el objetivo de evaluar la utilidad del PET prequirúrgico en pacientes con cáncer de endometrio para el diagnóstico y estadificación de este tumor. Para ello, enrolaron 30 pacientes entre 27 y 73 años, las cuales fueron sometidas a TC, RMN y PET previo a la cirugía. La capacidad del PET para detectar la lesión primaria no fue estadísticamente diferente de la TC/RMN (96,7% vs 83,3% respectivamente). 26 de las 30 pacientes fueron sometidas a disección de los ganglios pélvicos, encontrándose metástasis en cinco de ellas las cuales no habían sido diagnosticadas en ningún caso por el PET (sensibilidad 0%, especificidad 100%). La TC/RMN presentó en estos casos una sensibilidad de 40% con especificidad del 85,7%., no siendo estas diferencias significativas respecto al PET. 19 pacientes fueron sometidas a linfadenectomía para-áortica observándose metástasis en un caso, el cual no fue detectado por el PET pero sí por la TC. La sensibilidad del PET fue superior a la de la TC/RMN para detectar metástasis extrapélvicas (83,3% vs 66,7%), aunque los autores no reportan si esta diferencia es estadísticamente significativa.

### **c)2. Seguimiento**

Kadkhodayan S y col <sup>29</sup> en al año 2013 realizaron una revisión sistemática para evaluar la utilidad de la PET/TC en el seguimiento de pacientes con cáncer de endometrio luego de recibir tratamiento. Se incluyeron 11 estudios (585 pacientes). Se determinó la sensibilidad y especificidad de la PET/TC para la recurrencia de cáncer de endometrio utilizando como patrón oro la histopatología.

La sensibilidad y especificidad fue de 95.8% (IC95%: 92.2–98.1) y de 92.5% (IC95%:89.3–94.9), la razón LR positiva fue de 9.53 (IC95%:6.52–13.91) y la razón LR negativa fue de - 0.075 (IC95%:0.044–0.128).

Park y col.<sup>30</sup> evalúan la utilidad clínica del PET (o PET TC) en el seguimiento post tratamiento de 88 pacientes con carcinoma de endometrio, cuya edad se encontraba en el rango de 35-73 años. El patrón de oro con el cual se comparó los resultados del PET fue la anatomía patológica dentro de los seis meses de realizado el estudio o la información del seguimiento. La persona que evaluaba los resultados del PET conocía la historia de la paciente así como

resultados de imágenes o marcadores realizados previamente. En 24 pacientes el PET fue solicitado ante sospecha clínica de recurrencia presentando una sensibilidad de 100%, especificidad de 83%, VPP 95%, VPN 100%. En las 64 pacientes restantes el PET fue solicitado como rutina del seguimiento presentado 100% de sensibilidad, especificidad VPP y VPN. En el 21,9% de las pacientes la introducción del PET como rutina de su seguimiento modificó la conducta terapéutica.

Vagina y vulva: no se encontraron revisiones sistemáticas que evalúen el uso PET y/o PET/TC en cáncer de vagina o vulva.

### 5.1 Guías de práctica clínica

Las guías de práctica clínica americanas<sup>3</sup> <sup>31</sup>, inglesas<sup>32</sup>, europeas<sup>33</sup> y escoces<sup>34</sup> sugieren la utilización de PET para estadificación de tumores de cuello de útero y endometrio a pacientes candidatas a cirugía exenterativa con TC o RMN negativas o dudosa y recomiendan realizarlo en pacientes con sospecha de recurrencia o persistencia de la enfermedad candidatas a tratamiento de rescate dado la capacidad de este método para detectar ganglios o metástasis.

Para el cáncer de ovario sugieren realizar una PET ante lesiones indeterminadas en TC o Ecografía, si el resultado va a alterar una conducta y re-estadificación: ante aumento de CA125.

Sugieren el uso de PET en pacientes seleccionadas con cáncer de vulva candidatas a cirugía radical, con imágenes no concluyentes.

#### Cáncer de cuello de útero

##### 1. Red Nacional del Cáncer (NCCN)<sup>31</sup>

La Red Nacional de Cáncer (del inglés: the National Comprehensive Cancer Network-NCCN-), en su guía sobre el manejo de cáncer de cuello publicada en 2013, menciona el uso de PET para las siguientes indicaciones:

- Estadificación: como método alternativo a la TC en pacientes con cáncer de cuello de útero (esto es opcional en estadios <1B)
- Re-estadificación: ante síntomas o examen físico compatible con recurrencia
- Seguimiento: recomiendan efectuarlo 3-6 meses en pacientes que han recibido quimiorradiación, con el objetivo de detectar recurrencia asintomática o temprana
- Previo al inicio de Radioterapia: En pacientes que no han sido estadificados en forma quirúrgica, sugieren efectuar una PET para definir el volumen a ser irradiado.

##### 2. Colegio Real de Radiología<sup>32</sup>

El Colegio Real de Radiología del Reino Unido en el año 2012, sugiere el uso de PET para:

- Estadificación o re-estadificación de tumores de cuello candidatas a cirugía exenterativa.
- Estadificación de tumores de cuellos útero localmente avanzados en los que se observen adenopatías en la RMN o tengan alto riesgo de metástasis en ganglios para-aórticos o a distancia.
- Ante sospecha de recurrencia de cáncer de cuello de útero, cuando otras imágenes no han sido concluyentes.

### 3. Red Intercolegiada de Guías Escocesas (SIGN) <sup>34</sup>

La Red Intercolegiada de Guías Escocesas (SIGN) en 2008, sugiere que las pacientes no consideradas quirúrgicas, se beneficiarían de ser estadificadas con un PET. Además recomiendan realizarlo en pacientes con sospecha de recurrencia o persistencia de la enfermedad candidatas a tratamiento de rescate. En pacientes que han recibido RT+ quimioterapia recomiendan realizar una PET luego de 9 meses de finalizado el tratamiento.

### 4. Sociedad Europea para la Medicina Oncológica (ESMO) <sup>33</sup>

La ESMO considera que la PET es de utilidad para estadificar las pacientes con cáncer de cuello de útero, principalmente por su capacidad de detectar compromiso ganglionar en adenopatías que no estén aumentados de tamaño y la posibilidad de detectar metástasis a distancia. En los casos de enfermedad temprana, la sensibilidad y especificidad de la PET para identificar compromiso ganglionar es de 53-73% y 90-97% respectivamente, mientras que en enfermedad avanzada la sensibilidad para detectar ganglios comprometidos para-aórticos es de 75%, con una especificidad de 95%.

Respecto al seguimiento una vez completado el tratamiento, considera pedir una PET solo cuando esté clínicamente indicado (re-estadificación).

## Cáncer de ovario

### 1. NCCN <sup>35</sup>

La NCCN, en su guía sobre el manejo de cáncer de ovario publicada en 2013, menciona el uso de PET para las siguientes indicaciones:

- Diagnóstico: Recomienda realizar una PET ante lesiones indeterminadas en TC o Ecografía, si el resultado va alterar una conducta.
- Re-estadificación: ante aumento de CA125
- Seguimiento: según criterio clínico (recomendación 2B)

## 2. Colegio real de Radiología <sup>32</sup>

El Colegio Real de Radiología en el año 2012, sugiere el uso de PET ante sospecha de recurrencia por aumento de CEA 125 e imágenes no concluyentes o negativas.

## 3. SIGN

SIGN <sup>36</sup> en su guía sobre cáncer de ovario epitelial de 2013, menciona que si bien la PET podría ser más precisa que la TC en caracterizar una masa anexial como maligna y/o detectar metástasis ganglionares o a distancia, la evidencia es insuficiente acerca de si la PET provee un beneficio significativo por sobre la TC. Por estos motivos no recomiendan la PET para la estadificación de pacientes con cáncer de ovario.

## 4. Sociedad Europea de Radiología Urogenital <sup>37</sup>

La Sociedad Europea de Radiología Urogenital recomienda en 2011 el uso de la PET ante sospecha clínica de recurrencia de cáncer de ovario, por aumento de los marcadores y TC o RMN negativa

## 5. ESMO <sup>38,39</sup>

La ESMO considera que el rol de la PET en el seguimiento o monitoreo de respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de ovario no epitelial, no está bien establecido.

En pacientes con cáncer de ovario epitelial la ESMO considera indicar una PET a pacientes en los que se sospeche recurrencia por aumento de CA125, para seleccionar aquellos pacientes candidatos a una segunda cirugía reductora. En estos casos, el PET permite descartar la presencia de enfermedad que no haya sido detectada por la tomografía.

## Cáncer de útero

### 1. NCCN <sup>40</sup>

NCCN Considera solicitar una PET, como alternativa a la TC o RMN, en la estadificación de pacientes con sarcoma uterino en los que se sospeche enfermedad extrauterina por los síntomas de la paciente.

### 2. Colegio Real de Radiología <sup>32</sup>

- Estadificación o re-estadificación de tumores de endometrio candidatos cirugía exenterativa.
- Ante sospecha de recurrencia de cáncer de endometrio, cuando otras imágenes no han sido concluyentes.

### 3.ESMO<sup>33</sup>

La ESMO considera solicitar PET para la estadificación de una paciente con cáncer de endometrio, por su capacidad de detectar metástasis a distancia. Además menciona que el PET es más sensible y específico que la TC sola para estadificar pacientes en los que se sospeche una recurrencia por cáncer de endometrio

#### Vagina y vulva

El Colegio Real de Radiología<sup>51</sup> en 2012 recomienda el uso de PET en pacientes seleccionadas con cáncer de vulva candidatas a cirugía radical, con imágenes no concluyentes.

## 5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Cáncer de cuello:

C Meads y col<sup>6</sup> publicaron en el año 2013 una revisión sistemática y un estudio de costo efectividad sobre el uso de PET/TC vs el uso de Tomografía computada o Resonancia Magnética Nuclear en pacientes con cáncer de cuello uterino en mujeres con sospecha de recurrencia o persistencia histológica después de por lo menos tres meses de terminado el tratamiento con cirugía, quimioterapia o radioterapia. El análisis de costo por Quality reveló en cuatro diferentes modelos que el agregado de PET/TC a las prácticas habituales de seguimiento de recurrencias con TC o RMN en mujeres después de los tres meses de haber realizado tratamiento quirúrgico y/o quimioterapia o radioterapia; es significativamente más costosa sin aumento de la eficacia diagnóstica.

El grupo de Cuidado y acción por Cáncer de Ontario<sup>41</sup> en 2009, recomienda no realizar PET para diagnosticar cáncer de cuello uterino o para estadificar estos tumores cuando presentan estadios tempranos. Mencionan que la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra de su uso para estadificar pacientes con tumores avanzados o ante sospecha de recurrencia. Tampoco recomienda su uso para predecir respuesta al tratamiento de RT+ quimioterapia. Recomiendan su empleo en pacientes con recurrencia que sean candidatas a cirugía exenterativa o quimiorradiación con intento curativo.

Cáncer de Ovario: El grupo de Cuidado y acción por Cáncer de Ontario<sup>42</sup> en 2006 no menciona el uso del PET en estos pacientes

## 5.3 Políticas de cobertura

Los financiadores de salud encontrados (Medicare<sup>43</sup>, Cigna<sup>44</sup>, AETNA<sup>45</sup>, John Hopkins<sup>46</sup>, Blue Cross Blue Shields Minnesota<sup>47</sup>, Ontario, Canadá<sup>48</sup>, Blue Cross Blue Shields Montana<sup>49</sup>,

Anthem Blue Cross Blue Shields<sup>50</sup>, Fondo Nacional de Recursos, Uruguay<sup>51</sup>, Daman, Emiratos Árabes<sup>52</sup>) coinciden en la cobertura en las siguientes indicaciones:

a) Cáncer de cuello de útero

- Estadificación de pacientes con estadíos Ib o más, cuando la TC o la RMN hayan sido negativas, siempre que el resultado de la PET vaya a condicionar una conducta terapéutica.
- Re-estadificación en pacientes con sospecha clínica de recidiva, siempre que los estudios estándares hayan sido negativos.

b) Cáncer de Ovario:

- Re-estadificación en pacientes con sospecha de recurrencia por cáncer de ovario por síntomas o aumento de CA125, con imágenes negativas o no concluyentes.

Los financiadores no cubren las siguientes indicaciones:

a) Cáncer de cuello:

- Solicitud de PET para predecir la evolución natural de la enfermedad o el resultado ante un tratamiento (estrategia pronóstica) y/o para evaluar la respuesta al tratamiento, previo a finalizar el mismo (Monitoreo de respuesta al tratamiento).

b) Cáncer de ovario:

- Solicitud de PET en el seguimiento de paciente asintomática, como monitoreo de respuesta al tratamiento (previo a la finalización del mismo) y/o como herramienta pronóstica.

c) Cáncer de útero:

Solicitud de PET para diagnóstico, monitoreo de tratamiento, seguimiento y/o pronóstico de cáncer de útero.

d) Cáncer de trompas:

Solicitud de PET para estadificación, monitoreo de tratamiento, seguimiento y/o como herramienta pronóstica en pacientes con cáncer de trompas.

e) Cáncer de vagina:

Cualquiera sea su indicación

f) Cáncer de vulva:

Cualquiera sea su indicación

En el Anexo 2 se describen las políticas de cobertura de cada financiador evaluado.

## **6. CONCLUSIONES**

La calidad de la evidencia encontrada es moderada. No existen estudios que demuestren que realizar una PET en pacientes con tumores genitales femeninos se asocie a beneficios clínicos. Sin embargo, el resultado del PET podría asociarse a cambios en la conducta diagnóstica y/o terapéutica en casos específicos. Sus indicaciones más aceptadas son en pacientes con cáncer de ovario en las que se sospeche recurrencia por aumento de CA125 con imágenes convencionales normales y en la estadificación de pacientes con cáncer de cuello de útero candidatas a cirugía o radioterapia por su mayor capacidad de detectar compromiso ganglionar.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Anuario 2011. .  
: <http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro55.pdf>. Accessed 23/03/2014.
2. Obstetrics IFoGa. FIGO Cancer Report 20122012.
3. NCCN. Clinical Practice Guideliness in Oncology. Cervical Cancer.
4. NCCN. Clinical Practice Guideliness in Oncology. Ovarian Cancer. Versión 3.2012.
5. NCCN. Clinical Practice Guideliness in Oncology. Uterine neoplasms. Versión 3.2012. .
6. C Meads PA, C Davenport, S Matysiak, S Sundar, M Kowalska, A Zapalska, P Guest, S Thangaratinam, P Martin-Hirsch, E Borowiack, P Barton, T Roberts and K Khan. Positron emission tomography/computerised tomography imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer: systematic review of evidence, elicitation of subjective probabilities and economic modelling. *Health Technology Assessment*. March 2013;17(12).
7. Kang S KS, Chung DC, Seo SS, Kim JY, Nam BH, Park SY. Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med*. . Mar 2010;51(3):360-367. .
8. Choi HJ JW, Myung SK, Kim Y. . Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emisión tomography/computer tomography for detection of metastático lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci*. . 2010 Jun;;101(6):1471-1479.
9. Selman TJ MC, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. Mar 2008 25(178(7)):855-862.
10. Havrilesky LJ KS, Matchar DB, Myers ER. . FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. . *Gynecol Oncol*. ;. 2005 Apr;97(1):183-191.
11. Tsai CS LC, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, Lee SP, Hong JH. A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negativepara-aortic lymphadenopathy. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1;76(2):477-84. . 2010 Feb; 1(76(2)):477-484.
12. Leblanc E GH, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, Uzan C, Lumbroso S, Lecuru F, Bats AS, Ghazzar N, Bannier M, Houvenaeghel G, Brenot-Rossi I, Narducci F. . Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emisión tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. . *Ann Surg Oncol*. . 2011 Aug;18(8):2302-2309.
13. Ramirez PT JA, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, Soliman PT, Schmeler KM, Frumovitz M, Ramondetta LM. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer Biother Radiopharm*. 2011 May 1;117(9):1928-1934.
14. Loft A BA, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, Nedergaard L, HvTjgaard L, Engelholm SA. . The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. . *Gynecol Oncol*. ;. 2007 Jul;106(1):29-34.
15. Havrilesky LJ KS, Matchar DB, Myers ER. . FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. . *Gynecol Oncol*. ;. 2005 Apr 97(1):183-191.
16. Schwarz JK SB, Dehdashti F, Grigsby PW. . Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA*. . 2007 Nov 21;298(19):2289-2295.
17. Zhao Limei. Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis and Restaging for Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. Jan 2013 23:598-607.

18. Gu P PL, Wu SQ, Sun L, Huang G. . CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. . *Eur J Radiol.* Jul 2009 164-74.(1):164-174.
19. Ruiz-Hernández G D-BR, Fernández-Pérez C, Lapeña-Gutiérrez L, Carreras-Delgado JL. Meta-análisis de la eficacia diagnóstica de la PET-FDG en pacientes con sospecha de recurrencia por cáncer de ovario. *Revista Española de Medicina Nuclear.* 2005;24(3):161-173.
20. 22. Fulham MJ CJ, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. . The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. . *Gynecol Oncol.* ;. mar 2009;112(3):462-468.
21. 23. Chung HH KW, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB, Lee HP. . Role of [18F]FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings. . *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* . Apr 2007 34(4):480-486.
22. Yuan Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *European journal of radiology.* 2012;81:1002– 1006.
23. Nam EJ YM, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, Jung YW, Kim SW, Kim YT. .Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT,Doppler US, and CT or MRI. . *Gynecol Oncol.* ;. Mar 2010;116(3):389-304.
24. Castellucci P PA, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C, Messa C, Meriggola MC, Pelusi G, Al-Nahhas A, Rubello D, Fazio F, Fanti S. . Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun.* Aug 2008 28(8):589-595. (Abstract).
25. Risum S HgC, Loft A, Berthelsen AK, HVTTgdall E, Nedergaard L, Lundvall L, Engelholm SA. . The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer—a prospective study. . *Gynecol Oncol.* ;. Apr 2007 105(1):145-149.
26. Grab D FF, Stvðhr I, Nv°ssle K, Rieber A, Fenchel S, Brambs HJ, Reske SN, Kreienberg R. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. . *Gynecol Oncol.* ;. JUn 2000;77(3):545-549.
27. Changa M-C. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology.* 2012;81 3511– 3517.
28. Suzuki R ME, Takahashi N, Sukegawa A, Suzuki A, Koike I, Sugiura K, Okamoto N, Inoue T, Hirahara F. . Validity of positron emission tomography using fluoro-2-deoxyglucose for the preoperative evaluation of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* Jul 2007 17(4)::890-896.
29. Kadkhodayan S. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecologic oncology.* 2013;128 397–404.
30. Park JY KE, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. . Clinical impact of positron emission tomography or positron emission tomography/computed tomography in the posttherapy surveillance of endometrial carcinoma: evaluation of 88 patients. *Int J Gynecol Cancer.* Nov 2008 18(6):1332-1338.
31. Cancer. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). . Version 3.2013. . [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
32. . London: The Royal Collegue of Physician and the Royal College of Radiologists. Evidence- based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2012. 2012.
33. Colombo N CS, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. . Oct 2012 (Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii27-32). <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Gynaecologic-Cancers/Cervical-Cancer>
34. Network ESIG. 16. Management of cervical cancer. A national clinical guideline. 23/3/2014 2008.

35. Network. NCC. ovarian Cancer, including Fallopian tube cancer and Primary Peritoneal Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Version 2.2013. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
36. Network ESIG. SIN 135 Management of epithelial ovarian cancer. 23/3/2014 2013.
37. Forstner R SE, Kinkel K, Spencer JA; . . . ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *European Society of Urogenital Radiology*. Dec 2010;20(12):2773-2780.
38. Colombo N PM, Garbi A, Carinelli S, Marini C, Sessa C. . ESMO Guidelines Working Group. Non-Epithelial Ovarian Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. . . *Ann Oncol* 2012. 23/3/2014 2012;23(7):20-26.
39. Ledermann JA RF, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. . ESMO Guidelines Working Group. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. . *Ann Oncol* 2013; 24 22/3/2014 2013;24 (6):24-32.
40. Neoplasms. NCCNU. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). . 23/3/2014 2013.
41. – CCO. PET Imaging in Cervical Cancer: Recommendations. Ontario:. *Cancer action Ontario*. 2009.
42. Ontario OCCOCa. Diagnostic Imaging in the Assesment of Metastatic and recurrent ovarian Cancer. 2006.
43. CMS CfMaMS. National Coverage Determination (NCD) for POSITRON Emission Tomography (FDG) for Oncologic Conditions (220.6.17). <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCDId=331&ncdver=33CoverageSelection=Both&ArticleType=All&PolicyType=Final&s=All&Keyword=positron&KeywordLookUp=Title&KeywordSearchType=And&bc=gAAAABAAA AAA&> (acceso 11/11/2013). Accessed 24/3/2014.
44. 2013. C. Positron Emission Tomography (PET). CIGNA Medical Policy. Policy Number: 0091. 2013.
45. 2013. A. Clinical Policy Bulletin: Positron Emission Tomography (PET). Number: 0071. 2013; [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1\\_99/0071.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0071.html) Accessed 22/3/2014.
46. 2011. JHCPNC. Medical Policy:Positron Emission Tomography. [http://www.hopkinsmedicine.org/johns\\_hopkins\\_healthcare/downloads/Medical%20Policies%202012/CMS16.07%20Positron%20Emission%20Tomography%202011.pdf](http://www.hopkinsmedicine.org/johns_hopkins_healthcare/downloads/Medical%20Policies%202012/CMS16.07%20Positron%20Emission%20Tomography%202011.pdf) Accessed 22/3/2014.
47. 2012. BCBSOMPNC. Positron Emission Tomography (PET): Oncologic Applications. [http://notes.bluecrossmn.com/web/medpolman.nsf/50c2d5c81dd37e6a862569bd0054c1b2/9479b6f2afe264f9862567fc007e9228/\\$FILE/Positron%20Emission%20Tomography%20\(PET\)%20-%20Oncologic%20Applications.pdf](http://notes.bluecrossmn.com/web/medpolman.nsf/50c2d5c81dd37e6a862569bd0054c1b2/9479b6f2afe264f9862567fc007e9228/$FILE/Positron%20Emission%20Tomography%20(PET)%20-%20Oncologic%20Applications.pdf) Accessed 23/3/2014.
48. OHIP. Coverage for Positron Emission Tomography (PET) Scanning. Ontario; . 2009. <http://www.health.gov.on.ca/en/public/publications/ohip/pet.aspx> Accessed 23/3/2014.
49. Montana. BCBSO. PET Scanning, Oncologic Applications. Current Effective Date: April 06, 2012. . april 2012. <https://www.bcbsmt.com/MedReview/Policies/PETScanningOncologic/v101.aspx> Accessed 23/3/2014.
50. Policy. AM. Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT Fusion. Policy #:RAD.00002. Last Review Date: 05/09/2013. . 2013. : [http://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_a050587.htm](http://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050587.htm) Accessed 23/3/2014.
51. “ FNDRF. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET SCAN) Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos. Montevideo (Uruguay). . Jun 2012.
52. Daman. Positron Emission Tomography (PET) Scan Indications. Adjudication Rule. Ref No 2013-MN-0007. . Effective Date: 15 May 2013.

## ANEXO I: Potenciales indicaciones de PET en relación a la historia natural de la patología

| Indicación                            | Definición   |
|---------------------------------------|--|
| Diagnóstico                           | Solicitud de PET para determinar si un paciente tiene o no cáncer.   |
| Estadificación                        | Solicitud de PET para determinar la extensión del cáncer al momento del diagnóstico, previo a cualquier tratamiento.   |
| Re-estadificación                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Solicitud de PET para evaluar la presencia y extensión de enfermedad residual luego de que el paciente haya completado un tratamiento</li> <li>- Solicitud de PET para efectuar una nueva estadificación ante sospecha de recurrencia por signos o síntomas</li> <li>3) Solicitud de PET para evaluar la extensión de recurrencia una vez diagnosticada la misma.</li> <li>- Solicitud de PET para evaluar la extensión de recurrencia una vez diagnosticada la misma.</li> </ul> |
| Monitoreo de respuesta al tratamiento | Solicitud de PET para evaluar que respuesta al tratamiento está presentando el paciente mientras se está realizando el mismo (*)   |
| Seguimiento                           | Solicitud de PET una vez que el paciente ya ha recibido el tratamiento, para detectar recurrencia o progresión en ausencia de síntomas o signos que hagan sospechar esta situación.  |
| Pronóstico                            | Solicitud de PET para predecir la evolución natural de la enfermedad o el resultado ante un tratamiento  |

(\*) A diferencia de la re-estadificación que se efectúa una vez finalizado el tratamiento.

## ANEXO 2: POLITICAS DE COBERTURA EN CANCERES GENITALES FEMENINOS

### Cáncer de cuello de útero

#### 1. Medicare <sup>43</sup>

Medicare cubre PET en las siguientes situaciones:

- Estrategia inicial de tratamiento en mujeres con cáncer de cuello de útero (diagnóstico o estadificación): En mujeres con cáncer de cuello, Medicare cubre la PET solo en la estadificación inicial de estas pacientes, siempre que los estudios iniciales estándares no hayan identificado metástasis extra-pélvicas. Toda otra indicación es no cubierta.
- Estrategia de tratamiento subsiguiente en mujeres con cáncer de cuello de útero (re-estadificación y Monitoreo de tratamiento): Medicare considera que existe evidencia adecuada que sugiere que la realización de una PET en mujeres con cáncer de cuello de útero, ayuda en la toma de decisiones del médico tratante al momento de definir una nueva estrategia de tratamiento y mejora los resultados en salud, por lo que es razonable su cobertura.

#### 2. Cigna: 44

Cubre la PET (con o sin fusión) en pacientes con cáncer de cuello de útero cuando los métodos estándares no son concluyentes, se necesita una caracterización mayor para tomar las decisiones y se cumple alguno de los siguientes criterios:

- Estadificación: a) estadio IB1 o menos, con el objetivo de explicar hallazgos anormales en otros estudios de imágenes b) Estadio IB2 o más c) cáncer cervical incidental detectado en una histerectomía.
- Re-estadificación: luego de Radioterapia cuando se ha realizado la misma como tratamiento primario y la cirugía es una opción de rescate.

Específicamente menciona que no cubre el seguimiento de pacientes asintomáticas ni el monitoreo de respuesta al tratamiento.

#### 3. AETNA:45

Aetna cubre la PET en las siguientes situaciones:

- a. Abordaje diagnóstico del cáncer cervical: Para su cobertura se debe demostrar que el resultado de la PET puede evitar un procedimiento invasivo diagnóstico y/o puede ayudar a determinar la localización anatómica óptima para realizar un procedimiento invasivo.
- b. Detección de metástasis previa a iniciar tratamiento (estadificación) en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer cervical que presentan tomografía computada o RMN negativas, siempre que el manejo de la paciente difiera según el estadio identificado
- c. re-estadificación de cáncer cervical: Siempre que su indicación tenga alguno de los siguientes objetivos: 1) identificar enfermedad residual luego de recibido un tratamiento 2)

detectar recurrencia en pacientes que presenten síntomas y/o signos que hagan sospechar la misma 3) determinar la extensión de la recurrencia. 4) Como reemplazo de un método convencional de diagnóstico, cuando se espere que la información brindada por este sea insuficiente para determinar la conducta clínica a seguir.

Específicamente menciona que considera experimental su indicación para el seguimiento de un paciente (en ausencia de síntomas o signos que hagan sospechar una recurrencia) y/o como estrategia de seguimiento pronóstica que permita predecir un resultado. En el caso de su indicación como monitoreo de respuesta al tratamiento, considera que su uso no es médicamente necesario.

#### 4. John Hopkins:46

Cubre el PET para la estadificación de una paciente con cáncer de cuello recientemente diagnosticado, con TC o RMN negativas.

Si bien esta aseguradora, no menciona la cobertura específicamente para el diagnóstico y re-estadificación de pacientes con cáncer de cuello, determinan la posibilidad de efectuar una excepción en pacientes con un tumor sólido (incluiría cáncer de cuello útero), siempre que el médico tratante considere que es necesario solicitar una PET para determinar la localización y extensión del tumor con los siguientes objetivos relacionados a la estrategia inicial de tratamiento:

- Determinar si el paciente es candidato o no a un procedimiento invasivo o terapéutico.
- Determinar la localización anatómica óptima para un procedimiento invasivo.
- Determinar la extensión anatómica del tumor cuando la estrategia de tratamiento dependa de dicha extensión, siempre que la estadificación no sea clara luego de los estudios convencionales.

Además menciona la posibilidad de cubrir la re-estadificación de un tumor sólido siempre que el estadio y/o respuesta al tratamiento (una vez finalizado) no sea claro luego de los estudios convencionales.

#### 5. Blue Cross Blue Shields Minnesota: 47

Considera médicamente necesario la realización de un PET (con o sin fusión) para el diagnóstico o estadificación de cáncer de cuello cuando se cumplen todos los siguientes criterios:

1. Los resultados del PET son necesarios para determinar alguno de los siguientes:

- Si el individuo requiere de un test invasivo o un procedimiento terapéutico o
- Definir la localización anatómica apropiada para efectuar un procedimiento invasivo o

- Para evaluar la extensión de la enfermedad cuando la indicación de tratamiento depende de ello.

2. Las imágenes convencionales como tomografía, RMN o ecografía no están indicadas o no han sido concluyentes.

Considera necesario la utilización del PET para re-estadificar o monitorear paciente con cáncer de cuello cuando todos los siguientes criterios se cumplen:

1. El tratamiento inicial ha sido completado.
2. Las imágenes son requeridas para evaluar el éxito del tratamiento evaluando la presencia y extensión de enfermedad residual, metástasis o recurrencia de la enfermedad.
3. Las imágenes convencionales como tomografía, RMN o ecografía no están indicadas o no han sido concluyentes

Específicamente menciona que considera experimental su uso en el seguimiento de pacientes asintomáticos y/o como monitoreo de respuesta al tratamiento, cuando el mismo no haya finalizado.

6. Ontario, Canadá: 48

No cubre el PET en pacientes con cáncer de cuello de útero.

7. Blue Cross Blue Shields Montana 49

Ambas aseguradoras cubren la PET en la estadificación inicial de una paciente con cáncer de cuello localmente avanzado y/ o en la evaluación de una recurrencia o sospecha de la misma. En ambos casos, la cobertura está limitada a que los resultados de la PET influyeran una decisión terapéutica.

Específicamente, mencionan que consideran su uso experimental para el seguimiento de estas pacientes.

8. Anthem Blue Cross Blue Shields 50

Similares criterios de cobertura que Blue Cross Blue Shields Minnesota

9. Fondo Nacional de Recursos, Uruguay 51

Cubre la PET en las siguientes situaciones clínicas:

Estadificación: En pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de cuello uterino, estadio I-B2 o mayor, para completar estadificación luego de las imágenes convencionales, si persisten dudas de extensión lesional regional.

Re-estadificación En pacientes con carcinoma de cuello uterino, no adenocarcinoma, después de completado el tratamiento propuesto, si persisten dudas de la presencia de enfermedad residual o recurrente luego de las imágenes convencionales.

#### 10. Daman, Emiratos Árabes 52

Cubren la PET en las siguientes situaciones clínicas:

- a) estadificación en pacientes con cáncer de cuello de útero, previo a que reciban tratamiento con quimiorradiación.
- b) Re-estadificación ante ganglios supraclaviculares, pélvicos y/o para-aórticos positivos.
- c) seguimiento cada 6-12 meses por dos años en pacientes con un riesgo elevado de recaída loco-regional.

### Cáncer de ovario

#### 1. Medicare <sup>43</sup>

Medicare cubre una PET en las siguientes situaciones:

- Estrategia inicial de tratamiento en mujeres con cáncer de ovario (diagnóstico o estadificación): Medicare cubre una PET con 18FDG en aquellos beneficiarios que tienen un tumor sólido confirmado por biopsia o fuertemente sospechado en base a otros estudios diagnósticos, siempre que el médico tratante considere que la PET es necesaria para definir la localización o extensión del tumor para determinar la estrategia inicial de tratamiento en base a: 1) Determinar si el paciente es candidato o no a un estudio diagnóstico o procedimiento terapéutico. 2) Determinar la localización precisa para realizar un procedimiento invasivo. 3) Determinar la extensión anatómica del tumor cuando el tratamiento propuesto dependa de esta extensión.
- Estrategia de tratamiento subsiguiente en mujeres con cáncer de ovario (re-estadificación y Monitoreo de tratamiento): Medicare considera que existe evidencia adecuada que sugiere que la realización de un PET en mujeres con cáncer de ovario ayuda en la toma de decisiones del médico tratante al momento de decidir una nueva estrategia de tratamiento y mejora los resultados en salud, por lo que es razonable su cobertura.

#### 2. Cigna: <sup>44</sup>

Cubre el PET para re-estadificar una paciente con cáncer de ovario en la que se sospeche recurrencia, siempre que la paciente se encuentre sintomática y el resto de las imágenes sean negativas o no concluyentes.

Específicamente menciona la no cobertura como monitoreo de respuesta al tratamiento o seguimiento de paciente asintomática.

### 3. AETNA.<sup>45</sup>

Aetna cubre la PET en las siguientes situaciones:

c. re-estadificación de cáncer de ovario: en pacientes con aumento de CA125 con imágenes negativas o no congruentes (TC o RMN) en la que se sospeche recurrencia, siempre que la solicitud tenga alguno de los siguientes objetivos: 1) identificar enfermedad residual luego de recibido un tratamiento 2) detectar recurrencia en pacientes que presenten síntomas y/o signos que hagan sospechar la misma 3) determinar la extensión de la recurrencia. 4) Como reemplazo de un método convencional de diagnóstico, cuando se espere que la información brindada por este sea insuficiente para determinar la conducta clínica a seguir.

Específicamente menciona que considera experimental su indicación para el diagnóstico, estadificación, monitoreo del tratamiento, seguimiento de una paciente (en ausencia de síntomas o signos que hagan sospechar una recurrencia) y/o como estrategia de seguimiento pronóstica que permita predecir un resultado.

### 4. John Hopkins.<sup>46</sup>

Cubre la PET para la re-estadificación de una paciente con cáncer de ovario, especialmente si se sospecha recurrencia por aumento de marcadores. Específicamente menciona la no cobertura para diagnóstico, estadificación y monitoreo del tratamiento.

### 5. Blue Cross Blue Shields Minnesota: <sup>47</sup>

Considera médicamente necesario la realización de una PET (con o sin fusión) para el diagnóstico o estadificación de cáncer de ovario cuando se cumplen todos los siguientes criterios:

1. Los resultados de la PET son necesarios para determinar alguno de los siguientes:
  - Si el individuo requiere de un test invasivo o un procedimiento terapéutico o
  - Definir la localización anatómica apropiada para efectuar un procedimiento invasivo o
  - Para evaluar la extensión de la enfermedad cuando la indicación de tratamiento dependa de ello.
2. Las imágenes convencionales como tomografía, RMN o ecografía no están indicadas o no han sido concluyentes.

Considera necesario la utilización del PET para re-estadificar o monitorear paciente con cáncer de ovario cuando todos los siguientes criterios se cumplen:

- El tratamiento inicial ha sido completado.
- Las imágenes son requeridas para evaluar el éxito del tratamiento evaluando la presencia y extensión de enfermedad residual, metástasis o recurrencia de la enfermedad.

- Las imágenes convencionales como tomografía, RMN o ecografía no están indicadas o no han sido concluyentes

Específicamente menciona que considera experimental su uso en el seguimiento de pacientes asintomáticos y/o como monitoreo de respuesta al tratamiento, cuando el mismo no haya finalizado.

#### 6. Ontario, Canadá:<sup>48</sup>

No cubre la PET en pacientes con cáncer de ovario.

#### 7. Blue Cross Blue Shields Montana<sup>49</sup>

Cubren la PET en la re-estadificación de una paciente con sospecha de recurrencia (por síntomas o signos) en los que los estudios estándares (incluyendo la TC) hayan sido no concluyentes, siempre que el resultado de la PET vaya a influenciar una conducta terapéutica. Considera investigacional su solicitud para la evaluación inicial de una paciente con sospecha de cáncer de ovario (diagnóstico) o ante diagnóstico confirmado (estadificación), al igual que para el seguimiento.

#### 8. Anthem Blue Cross Blue Shields<sup>49</sup>

Considera necesario la utilización del PET para re-estadificar o monitorear una paciente con cáncer de ovario cuando todos los siguientes criterios se cumplen:

- El tratamiento inicial ha sido completado.
- Las imágenes son requeridas para evaluar el éxito del tratamiento evaluando la presencia y extensión de enfermedad residual, metástasis o recurrencia de la enfermedad.
- Las imágenes convencionales como tomografía, RMN o ecografía no están indicadas o no han sido concluyentes

No cubre la PET cuando el objetivo sea el diagnóstico o estadificación de cáncer de ovario. Específicamente menciona que considera experimental su uso en el seguimiento de pacientes asintomáticos y/o como monitoreo de respuesta al tratamiento, cuando el mismo no haya finalizado.

#### 4. Fondo Nacional de Recursos, Uruguay<sup>51</sup>

Cubre la PET solo en la re-estadificación de una paciente con cáncer de ovario luego del tratamiento convencional en base a cirugía y quimioterapia, si en el seguimiento se observa discordancia entre clínica, marcadores tumorales e imagenología convencional.

## 5. Daman, Emiratos Árabes<sup>52</sup>

Cubren la PET para la re-estadificación de una paciente estadio 2 B, en la que se sospeche recurrencia y otras imágenes hayan sido negativas o no concluyentes.

### Cáncer de útero

Cigna<sup>44</sup>, Aetna<sup>45</sup>, Blue Cross Minnesota<sup>46</sup>, Ontario<sup>8</sup> específicamente no cubren la PET en pacientes con cáncer de útero.

Medicare<sup>43</sup>, John Hopkins<sup>46</sup> y Anthem Blue Cross<sup>50</sup>, si bien no mencionan la cobertura de la PET en pacientes con cáncer de útero, especifican la posibilidad de efectuar una excepción en pacientes con un tumor sólido (incluiría cáncer de útero), siempre que el médico tratante considere que es necesario solicitar una PET para determinar la localización y extensión del tumor con los siguientes objetivos relacionados a la estrategia inicial de tratamiento:

- Determinar si el paciente es candidato o no a un procedimiento invasivo o terapéutico.
- Determinar la localización anatómica óptima para un procedimiento invasivo.
- Determinar la extensión anatómica del tumor cuando la estrategia de tratamiento dependa de dicha extensión.

En el caso de esta última posibilidad, John Hopkins agrega como requisito que la estadificación no sea clara luego de los estudios estándares.

Asimismo, John Hopkins y Anthem mencionan la posibilidad de cobertura en pacientes con un tumor sólido y re-estadificación, siempre que el estadio y/o respuesta al tratamiento (una vez finalizado) no sea claro luego de los estudios convencionales.

Ninguna de las políticas de cobertura relevadas<sup>43-52</sup>, exceptuando Aetna<sup>5</sup>, menciona la cobertura de PET para trompas de Falopio

Aetna<sup>45</sup> considera adecuado solicitar PET con FDG para pacientes con aumento de CA125 con imágenes negativas o no congruentes (TC o RMN) en la que se sospeche recurrencia, siempre que la solicitud tenga alguno de los siguientes objetivos: 1) identificar enfermedad residual luego de recibido un tratamiento 2) detectar recurrencia en pacientes que presenten síntomas y/o signos que hagan sospechar la misma 3) determinar la extensión de la recurrencia. 4) Como reemplazo de un método convencional de diagnóstico, cuando se espere que la información brindada por este sea insuficiente para determinar la conducta clínica a seguir.

Específicamente menciona que considera experimental su solicitud para diagnóstico,

estadificación y monitoreo del tratamiento en esta indicación.

Si bien Medicare<sup>43</sup>, John Hopkins<sup>46</sup> y Anthem<sup>50</sup> no mencionan la cobertura para esta indicación, el cáncer de trompas podría ser considerado en las excepciones mencionadas por estas aseguradoras para la cobertura de tumores sólidos (ver excepciones cáncer de útero).

Las Guías de NCCN<sup>31</sup> mencionan que el abordaje de un paciente con cáncer de trompas de Falopio debiera ser similar al cáncer de ovario, por lo cual la PET podría ser solicitada en las mismas indicaciones que las referidas para cáncer de ovario.

Ninguna de las políticas de cobertura relevadas menciona la cobertura de PET para vagina y/o vulva. Sin embargo, los cánceres de vagina y vulva podrían ser considerados en las excepciones mencionadas por Medicare<sup>43</sup>, John Hopkins<sup>46</sup> y Anthem para la cobertura de tumores sólidos (ver excepciones cáncer de útero)