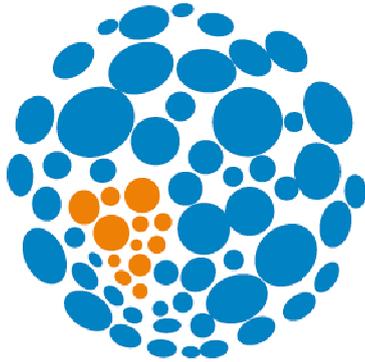


ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

PET y PET/TC en la evaluación de tumores neuroendocrinos

**PET and PET/CT Scan for the Assessment of
Neuroendocrine Tumors**

Informe de Respuesta Rápida N°340

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

Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Lucila Rey-Ares
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dr. Demián Glujovsky
Dra. Analía López

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

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

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

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

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

Informe de Respuesta Rápida N° 340

PET y PET/TC para la evaluación de tumores neuroendocrinos.

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 / info@iecs.org.ar

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

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

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

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

Para Citar este informe:

Gonzalez L, Rey-Ares L, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. ***PET y PET/TC para la evaluación de tumores neuroendocrinos.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 340, Buenos Aires, Argentina. Abril 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

PET y PET/TC para la evaluación de tumores neuroendocrinos

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo infrecuente y heterogéneo de neoplasias. Se originan en células derivadas de la cresta neural localizándose en diversos órganos (pulmón, tiroides, timo, páncreas, intestino, glándula suprarrenal). Su tratamiento dependerá de la histología y el estado clínico y funcional del paciente. Habitualmente la estadificación se basa en la combinación de estudios por imágenes convencionales (EMC) y la gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) presentando una sensibilidad del 90% (65-100%). La gammagrafía con metayodobenzilguanidina (MIBG) se utiliza como alternativa a la GRS en los feocromocitomas/paragangliomas siendo la sensibilidad reportada del 59%(43-66%). La tomografía por emisión de positrones (PET) es propuesta como un método útil en el diagnóstico y/o estadificación de estas neoplasias.

Tecnología

La PET es un método de imágenes de medicina nuclear que permite obtener información sobre la actividad metabólica de los tejidos. Administrándole al paciente una molécula marcada con un isótopo radiactivo se obtienen imágenes de su distribución espacial. Las lesiones malignas tienen aumentada su actividad metabólica y captan más el isótopo. Los nuevos equipos fusionan la PET con Tomografía Computada (TC) (PET/TC), obteniendo así imágenes con información anatómica y funcional. Dependiendo de la histología tumoral se pueden utilizar dos radiofármacos diferentes, glucosa con 18 fluor (18-FDG) o análogos de somatostatina marcado con 68 galio (68-Ga-DOTA).

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la PET y PET/TC en pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino.

Métodos

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

Resultados

Se seleccionaron cinco revisiones sistemáticas, dos estudios de precisión diagnóstica, dos estudios de impacto clínico, 11 guías de práctica clínica y tres políticas de cobertura.

Tumores Neuroendocrinos torácicos y gastroenteropancreáticos (TNE-TGEP).

Un meta-análisis publicado en 2013 (16 estudios, 567 pacientes) que evaluó el uso de 68-Ga-DOTA en la estadificación de pacientes con TNE-TGEP, reportó una sensibilidad y especificidad del 93% y 91% respectivamente. En 2013 se publicó un estudio de precisión diagnóstica (N: 63) utilizando 68-Ga-DOTATATE en la detección de TNE-TGEP recurrentes; la sensibilidad osciló entre 76% y 79%, mientras que la especificidad entre 85% y 94%. Un estudio prospectivo (N:13) comparó la utilización de 68-Ga-DOTANOC con 68-Ga-DOTATATE; la sensibilidad cuando se utilizó 68-Ga-DOTANOC fue del 93,5%, versus 85,5% del obtenido con 68-Ga-DOTATATE ($p<0,01$); esta diferencia se atribuyó a la mayor tasa de detección de metástasis hepáticas ($p<0,01$).

Paragangliomas y Feocromocitomas.

Un meta-análisis publicado en 2012 (11 estudios, 275 pacientes) evaluó el uso de 18F-DOPA en la detección de Paragangliomas y Feocromocitomas; la sensibilidad fue del 91%, con una especificidad del 95%.

Carcinoma Medular de Tiroides (CMT).

En 2012 fue publicado un meta-análisis sobre el rendimiento diagnóstico de PET y PET/TC con 18-FDG en pacientes con CMT recurrente (24 estudios, 538 pacientes); la sensibilidad fue del 59%. Otro meta-análisis publicado el mismo año (15 estudios, 815 pacientes) arrojó una la sensibilidad del 69%.

Carcinoma de Células de Merckel (CCM).

Un meta-análisis publicado en 2013 indagó el rendimiento diagnóstico de la 18-FDG en pacientes con CCM (seis estudios, 92 pacientes); la sensibilidad fue del 90%, con una especificidad del 98%. Dos estudios (N: 122) reportaron que el uso de PET modificó el manejo terapéutico inicial del 15 al 37% de los pacientes, aunque ninguno evaluó mortalidad o sobrevida como desenlace final.

Guías de Práctica Clínica.

Si bien las recomendaciones de las sociedades internacionales consultadas no establecen el uso de PET/TC como estándar en el manejo de los pacientes con TNE debido a la falta de disponibilidad global, varias de ellas concluyen que 68-Ga-DOTA-PET/TC podría sustituir el uso de la GRS.

Políticas de Cobertura.

Las políticas de cobertura consultadas contemplan el uso del PET/TC en las distintas situaciones clínicas planteadas anteriormente, siendo diversos los criterios necesarios para su autorización.

Costos.

En Argentina el costo aproximado de la PET/TC con 68-Ga-DOTA es de AR\$7.500 (pesos argentinos/ abril 2014) equivalentes aproximadamente a U\$930 (dólares estadounidenses/

abril 2014) y entre AR\$4.500 - AR\$5.500 (U\$S565 - U\$S700) cuando el radiofármaco es 18-FDG.

Conclusiones

La evidencia hallada es de moderada calidad metodológica. La misma señala que la PET se ha mostrado útil para la evaluación de pacientes con TNE. No se encontró evidencia que la PET sea superior a los estudios de imágenes convencionales, siendo los resultados similares a los derivados del uso de la GRS publicados.

Si bien las recomendaciones de las sociedades internacionales no establecen su uso como estándar en el manejo de estos pacientes, varias de ellas concluyen que podría ser una alternativa a los estudios de imágenes convencionales.

La selección del radiofármaco deberá realizarse según la histología y localización tumoral.

El costo de la PET y los métodos de estadificación convencional así como la disponibilidad de los diferentes radiofármacos serán las principales limitaciones para su utilización.

ABSTRACT**PET and PET/CT Scan for the Assessment of Neuroendocrine Tumors****Introduction**

Neuroendocrine tumors (NET) are an uncommon and heterogeneous group of neoplasms. They originate in cells coming from the neural crest and locate in different organs (lung, thyroid gland, thymus, pancreas, bowel, adrenal gland). Their treatment will depend on their histology and the patient's clinical and functional condition. In general, staging is based on combining conventional imaging techniques (CIT) and somatostatin receptor scintigraphy (SRS) with a 90% (65-100%) sensitivity. Metaiodobenzylguanidine scan (MIBG) is used as an alternative to SRS in pheochromocytomas/paragangliomas with a reported sensitivity of 59% (43-66%). Positron-emission tomography (PET) is proposed as a useful method for diagnosing and/or staging these neoplasms.

Technology

PET scan is a Nuclear Medicine imaging technique that allows obtaining information about tissue metabolic activity. By administering a molecule labeled with a radioactive isotope to the patient, images of spatial distribution are obtained. Malignant lesions have increased metabolic activity and they better uptake the isotope. New equipments merge PET scan with Computed Tomography (CT) (PET-CT), thus obtaining images with anatomical and functional information. Depending on the tumor histology, two different radiotracers may be used: 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18-FDG) or somatostatin analogues labeled with Gallium-68 (68-Ga-DOTA).

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policy related aspects for the use of PET and PET/CT in patients diagnosed with neuroendocrine tumor.

Methods

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

Results

Five systematic reviews, two diagnostic accuracy studies, two clinical impact studies, 11 clinical practice guidelines and three coverage policies were selected.

Thoracic and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (TGEP-NET)

One meta-analysis published in 2013 (16 studies, 567 patients) assessing the use of 68-Ga-DOTA for staging patients with TGEP-NET, reported a sensitivity and specificity of 93% and 91%, respectively. In 2013, a diagnostic accuracy study was published (N= 63) using 68-Ga-

DOTATATE for recurring TGEP-NET detection; its sensitivity ranged from 76% to 79%, while its specificity, from 85% to 94%. One prospective study (N=13) compared the use of 68-Ga-DOTANOC with 68-Ga-DOTATATE; when using 68-Ga-DOTANOC, specificity was 93.5% versus 85.5% with 68-Ga-DOTATATE ($p<0.01$); this difference was attributed to a higher rate of liver metastasis detection ($p<0.01$).

Paragangliomas and Pheochromocytomas

One meta-analysis published in 2012 (11 studies, 275 patients) assessed the use of 18F-DOPA in detecting Paragangliomas and Pheochromocytomas showing a 91% sensitivity and a 95% specificity.

Medullary Thyroid Cancer (MTC).

In 2012, one meta-analysis on the diagnostic yield of PET and PET/CT with 18-FDG in patients with recurrent MTC was published (24 studies, 538 patients) showing a 59% sensitivity. Another meta-analysis published that very same year (15 studies, 815 patients) showed a 69% sensitivity.

Merckel Cell Carcinoma (MCC).

One meta-analysis published in 2013 investigated the diagnostic yield of 18-FDG in patients with MCC (six studies, 92 patients); with a 90% sensitivity and a 98% specificity. Two studies (N= 122) reported that the use of PET modified the initial therapeutic management in 15 to 37% of patients, although mortality and survival as final outcome were not assessed.

Clinical Practice Guidelines

Even though the recommendations from international societies consulted do not establish the use of PET/CT scan as a standard for the management of patients with NET due to lack of global availability, some of them conclude that 68-Ga-DOTA-PET/TC scan might replace the use of SRS.

Coverage Policies

The coverage policies consulted contemplate the use of PET/CT scan in the different clinical situations already mentioned. The criteria required to authorize them are diverse.

Costs

In Argentina, the cost of 68-Ga-DOTA PET/CT scan is AR\$7,500 (Argentine pesos/April, 2014) equivalent to approximately U\$930 (US dollars/April, 2014) and AR\$4,500 - AR\$5,500 (U\$565 - U\$700) when using 18-FDG as radiotracer.

Conclusions

The evidence found is of moderate methodological quality. It describes that PET scan has proved to be useful in assessing NET patients. No evidence showing that PET scan is better than conventional imaging techniques has been found; the results are similar to those published on the use of SRS.

Even though the recommendations from international societies do not establish its use as a standard in the management of these patients, some of them conclude that it might be an alternative to conventional imaging techniques.

Radiotracer selection should be based on the tumor histology and location.

The cost of PET scan and other conventional staging methods as well as the availability of the different radiotracers will be the main limitations to its use.

RESUMO

PET e PET/TC para avaliação de tumores neuroendócrinos

Introdução

Os tumores neuroendócrinos (TNE) constituem um grupo infrequente e heterogêneo de neoplasias. Originam-se em células derivadas da crista neural localizando-se em diversos órgãos (pulmões, tireoides, timo, pâncreas, intestino, glândula suprarrenal). Seu tratamento dependerá da histologia e do estado clínico e funcional do paciente. Habitualmente a estadificação baseia-se na combinação de estudos por imagens convencionais (EMC) e a gammagrafia de receptores de somatostatina (GRS) apresentando uma sensibilidade de 90% (65-100%). A gammagrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) é utilizada como alternativa a GRS nos feocromocitomas/paragangliomas sendo a sensibilidade reportada de 59%(43-66%). A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é proposta como um método útil no diagnóstico e/ou estadificação dessas neoplasias.

Tecnologia

A PET é um método de imagens de medicina nuclear que permite obter informação sobre a atividade metabólica dos tecidos. Administra-se ao paciente uma molécula marcada com um isótopo radioativo para obter imagens de sua distribuição espacial. As lesões malignas têm aumentada sua atividade metabólica e captam mais o isótopo. Os novos equipamentos fusionam a PET com a Tomografia Computadorizada (TC) (PET/TC), obtendo desta maneira imagens com informação anatômica e funcional. Dependendo da histologia tumoral podem utilizar-se dois radio fármacos diferentes, fluordesoxiglicose 18 (18-FDG) ou análogos da somatostatina marcada com Galio 68 (68-Ga-DOTA).

Objetivo

Avaliar a evidência disponíveis sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso da PET e PET/TC em pacientes com diagnóstico de tumor neuroendócrino.

Métodos

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

Resultados

Selecionaram-se cinco revisões sistemáticas, dois estudos de precisão diagnóstica, dois estudos de impacto clínico, 11 guias de prática clínica e três políticas de cobertura.

Tumores Neuroendócrinos Torácicos y Gastroenteropancreáticos (TNE-TGEP).

Uma meta-análise de 2013 (16 estudos, 67 pacientes) que avaliou o uso do 68-Ga-DOTA na estadição de pacientes com TNE-TGEP, reportou uma sensibilidade e especificidade de 93% y 91% respectivamente. Ainda em 2013 publicou-se um estudo de precisão diagnóstica (N=63) utilizando o 68-Ga-DOTATATE na detecção de TNE-TGEP recorrentes; a sensibilidade oscilou entre 76% y 79% e a especificidade entre 85% y 94%. Um estudo prospectivo (N=13) comparou a utilização do 68-Ga-DOTANOC com o 68-Ga-DOTATATE; a sensibilidade foi de 93,5% quando se utilizou o 68-Ga-DOTANOC versus 85,5% obtido com o 68-Ga-DOTATATE ($p<0,01$); esta diferença foi atribuída a maior taxa de detecção de metástases hepáticas ($p<0,01$).

Paragangliomas e Feocromocitomas.

Uma meta-análise de 2012 (11 estudos, 27 pacientes) avaliou o uso do 18F-DOPA na detecção de Paragangliomas e Feocromocitomas; a sensibilidade foi de 91%, com uma especificidade de 95%.

Carcinoma Medular de Tiroides (CMT).

Em 2012 foi publicada uma meta-análise sobre o rendimento diagnóstico da PET e PET/TC com 18-FDG em pacientes com CMT recorrente (24 estudos, 38 pacientes); a sensibilidade foi de 59%. Outra meta-análise do mesmo ano (1 estudos, 81 pacientes) mostrou uma sensibilidade de 69%.

Carcinoma de Células de Merckel (CCM).

Uma meta-análise de 2013 indagou o rendimento diagnóstico do 18-FDG em pacientes com CCM (6 estudos, 92 pacientes); a sensibilidade foi de 90%, com uma especificidade de 98%. Dois estudos (N=122) reportaram que o uso da PET modificou o manejo terapêutico inicial de 15 a 37% dos pacientes, ainda que nenhum avaliou mortalidade ou sobrevida como desfecho final.

Guias de Prática Clínica.

Se bem as recomendações das sociedades internacionais consultadas não estabelecem o uso da PET/TC como standard no manejo dos pacientes com TNE devido a falta de disponibilidade global, varias delas concluem que o 68-Ga-DOTA-PET/TC poderia substituir o uso da GRS.

Políticas de Cobertura.

As políticas de cobertura consultadas contemplam o uso da PET/TC nas distintas situações clínicas citadas anteriormente, sendo diversos os critérios necessários para sua autorização.

Custos.

Na Argentina o custo aproximado da PET/TC com 68-Ga-DOTA é de AR\$7.500 (pesos argentinos/ abril 2014) equivalentes a aproximadamente U\$930 (dólares estadunidenses/ abril 2014) e entre AR\$4.500 - AR\$5.500 (U\$565 - U\$700) quando o radio-fármaco é o 18-FDG.

Conclusões

A evidência encontrada é de moderada qualidade metodológica. A mesma assinala que q PET seria útil para a avaliação de pacientes com TNE. Não se encontrou evidencia que a PET seja superior aos estudos de imagens convencionais, sendo os resultados publicados, similares aos derivados do uso da GRS.

Se bem as recomendações das sociedades internacionais não estabelecem seu uso como standard no manejo desses pacientes, várias delas concluem que poderia ser uma alternativa aos estudos de imagens convencionais.

A seleção do radio-fármaco deverá ser realizada segundo a histologia e localização tumoral.

O custo da PET e os métodos de estadificação convencional assim como a disponibilidade dos diferentes radio-fármacos seriam as principais limitações para sua utilização.

1. CONTEXTO CLÍNICO

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias. Se cree que surgen a partir de las células del difundir sistema endocrino, originarias de la cresta neural. Ellos comprenden una amplia familia de tumores que comparten una serie de características histológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales. De los cuales los más comunes son los tumores carcinoides (ubicados con mayor frecuencia en pulmones y bronquios, intestino delgado, apéndice, recto o timo) y tumores neuroendocrinos pancreáticos. Otros TNE se incluyen a los derivados de las glándulas paratiroides, suprarrenales y la pituitaria, y en las células productoras de calcitonina de la tiroides. Se subclasifican en general por su lugar de origen, estadio y características histológicas.¹ En este documento nos referimos a varios de ellos agrupados bajo cuatro categorías TNE torácicos y Gastroenteropancreaticos (TNE-TGEP), paragangliomas y feocromocitomas, carcinoma medular de tiroides (CMT) y carcinoma de células de Merckel (CCM).

Los TNE son poco frecuentes, con una incidencia anual ajustada por edad de 5,25 casos cada 100.000 habitantes. Sin embargo diversos autores han reportado un aumento de su incidencia en los últimos años. La mayoría de los tumores neuroendocrinos son esporádicos, siendo los factores de riesgo asociados a su desarrollo pocos conocidos. En algunos casos pueden surgir en el contexto de síndromes genéticos hereditarios, como la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 y 2, el síndrome de von Hippel-Lindau, la esclerosis tuberosa, y la neurofibromatosis.^{1,2}

Los métodos por imágenes convencionales, como la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), junto a la ecografía endoscópica son las técnicas de básicas para el diagnóstico y estadificación. Mediante el uso de los mismos se pretende realizar una correcta estadificación y valorar si es posible realizar una resección quirúrgica curativa, una cirugía citorreductiva o descartar ambas. Sin embargo la estadificación de los TNE suele representar un gran desafío, ya que su pequeño tamaño y su localización anatómica variable limitan su detección.³⁻⁵

Dos propiedades fundamentales comunes entre ellos han permitido la utilización de diferentes radiofármacos para su detección y tratamiento, siendo el fundamento de las técnicas de imagen funcionales utilizadas en Medicina Nuclear. La primera es la capacidad de captar y concentrar precursores que les permiten sintetizar aminas y péptidos. La segunda es la sobreexpresión de receptores de somatostatina (rSST) en su superficie celular. Existen 5 subtipos conocidos de receptores (rSS1-rSS5), teniendo los TNE mayor expresión de los receptores tipo dos (rSS-2). Esta última característica ha permitido el desarrollo de diversos péptidos análogos de la SST

que mantienen su afinidad por los receptores respectivos, permitiendo su uso tanto con fines diagnósticos como terapéuticos.²

La gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) utilizando Indio-111-DTPA-octreotide (OctreoScan®), es considerado actualmente el método estándar para la estadificación de los TNE. Su uso permite la visualización de tumores no detectados por otros estudios y la selección de pacientes para el tratamiento con análogos de la somatostatina (incluyendo análogos de la somatostatina marcados). La GRS presenta una variabilidad en la sensibilidad y especificidad dependiente la misma de la variante histológica y la localización anatómica. Se debe tener en cuenta que la expresión de los rSST por el tumor varía con el grado de diferenciación celular, siendo aquellos TNE con mayor expresión los más diferenciados. Esto lleva a la observación el resultado puede resultar falsamente negativa en tumores muy pequeños o indiferenciados.² Se estima una sensibilidad global del 90% pero con un rango que va del 65 al 100%.⁶ A manera de ejemplo la sensibilidad es del 86 al 95% para los carcinoides, entre un 75 y un 100% para los gastrinomas, los vipomas, los glucagonomas y los tumores pancreáticos no funcionales, y entre un 50 y un 60% para los insulinomas.⁷ La utilización del Indio-111 presenta varias desventajas como son su vida media prolongada (67hs), su protocolo de adquisición de imágenes a los dos días y su energía gamma subóptima, que obliga a disminuir su dosis de administración para evitar la irradiación excesiva del paciente, con la consecuente reducción de la resolución de las imágenes. Asimismo, presenta dificultades de acceso en países que carecen de la tecnología para su producción y su elevado costo contribuye, entre otras causas, a las limitaciones para su difusión.⁸

La metayodobenzylguanidina (MIBG) es un análogo de la guanetidina, de estructura similar a la noradrenalina, pero con menor afinidad por los receptores postsinápticos α y β . La gammagrafía con MIBG se emplea clásicamente para la detección de tumores derivados de la medula adrenal, especialmente en el diagnóstico y tratamiento de feocromocitomas y paragangliomas. Las imágenes con el uso de MIBG se basan en la expresión por parte de estos tumores de transportadores de norepinefrina y de vesículas conteniendo monoaminas. La sensibilidad y especificidad de la gammagrafía con ¹³¹I-MIBG en pacientes con feocromocitoma o paragangliomas es alto (sensibilidad:43-66%, especificidad: 95-100%), mejorando la sensibilidad el uso de ¹²³I-MIBG y la tomografía computarizada de emisión monofotónica (88-96%). Sin embargo, su sensibilidad para detectar TNE-TGEP es menor.^{6,9}

En este documento se planteara el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) y la PET con tomografía computada (PET/TC) como un método que podría ser útil para el diagnóstico y estadificación de este grupo de neoplasias.

2. LA TECNOLOGÍA

La tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés “Positron Emission Tomography”) es un método no invasivo de diagnóstico por imágenes que permite obtener información acerca de la funcionalidad de los tejidos en forma tridimensional. Para ello, se administra una molécula marcada con un radioisótopo y se obtienen imágenes de su distribución espacial en el organismo. La 2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18-FDG) es el radiotrazador más utilizado en las aplicaciones oncológicas. La detección tumoral se basa en el hipermetabolismo de las células que componen el tumor. Las células malignas presentan una alta tasa de reproducción celular conduciendo a un marcado incremento en la actividad metabólica al compararlas con tejidos normales, presentando mayor captación de 18-FDG. Este trazador es captado y luego fosforilado, pero a diferencia de la glucosa no es metabolizada por la vía glucolítica quedando atrapado en la célula. La capacidad de la PET para caracterizar un tumor como maligno depende del grado de captación del radiotrazador, el cual se puede cuantificar a través del índice de captación estandarizado promedio de glucosa (SUV, del inglés Standardized Uptake Values) permitiendo una evaluación objetiva de la intensidad de la captación. La sensibilidad para la detección de la radiación emitida depende del tamaño del nódulo y de su avidéz por la 18-FDG, estando limitada en aquellas lesiones menores a 8-10 mm y en tumores que sean histológicamente bien diferenciados, hipocelulares o con escasa actividad mitótica. Pueden encontrarse resultados falsos positivos en aquellas patologías causadas por procesos de etiología inflamatoria o infecciosa debido a que los leucocitos y macrófagos activados metabolizan glucosa. En general, se considera un umbral de SUV >2,5 para indicar malignidad, ya que este valor optimiza la sensibilidad y especificidad (85% y 88%, respectivamente).^{10,11}

Sin embargo la detección de los TNE puede fallar cuando se utiliza 18-FDG debido principalmente a la baja tasa metabólica de estos tumores. Por lo tanto se acepta que en caso de realizarse los TNE que captan 18-FDG presentan una tasa de crecimiento aumentada, y siendo indicativa de un peor pronóstico.²

Recientemente se han desarrollado nuevos trazadores basados en la unión específica a los receptores de superficie celular. Son tres los diferentes análogos de somatostatina derivados del octreótido y marcados con Galio 68 más utilizados actualmente en este contexto clínico:

- 68-Ga-DOTA0-Tyr3-octreotide (68-Ga-DOTA-TOC),
- 68-Ga-DOTA0-Tyr3-octreotate (68-Ga-DOTATATE),
- 68-Ga-DOTA0-1NaI3-octreotide (68-Ga-DOTA-NOC).

Estos nuevos compuestos presentan desde el punto de vista técnico, varias ventajas ya que su síntesis y proceso de marcaje es más sencillo. La adquisición del estudio PET se realiza

aproximadamente a los 60 minutos (45-90 minutos) después de la inyección intravenosa de una dosis de 100 a 200 MBq del trazador.²

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 y PET/TC en pacientes con tumores neuroendocrinos.

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: *(Neuroendocrine Tumors[Mesh] OR Neuroendocrine Tumor*[tiab] OR Neuroendocrine Tumor*[tiab] OR Apudoma*[tiab] OR Carcinoid[tiab] OR Vipoma*[tiab] OR Secreting Tumor*[tiab] OR Somatostatinoma*[tiab] OR Neurilemmoma*[tiab] OR Schwannoma*[tiab] OR Neurinoma*[tiab] OR Neuroma*[tiab] OR Paraganglioma*[tiab] OR Pheochromocytoma*[tiab]) AND (Positron-Emission Tomography[Mesh] OR 68Ga-DOTATATE [Supplementary Concept] 68Ga-DOTATATE [tiab] OR 68gallium-DOTA-Tyr(3)-Thr(8)-octreotate OR Ga(III)-DOTATOC [Supplementary Concept] OR 68Ga-DOTATOC[tiab] OR 67Ga-DOTATOC[tiab] OR OR PET/CT [tiab] OR FDG PET*[tiab] OR (Positron-Emission[tiab] AND Computed Tomograph*[tiab]))*.

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

5. RESULTADOS

Se seleccionaron cinco meta-análisis, dos estudios de precisión diagnóstica, dos estudios de impacto clínico, 11 guías de práctica clínica y tres políticas de cobertura.

Tumores Neuroendocrinos Torácicos y Gastroenteropancreáticos.

Treglia y colaboradores realizaron una revisión sistemática con meta-análisis sobre el rendimiento diagnóstico de la PET y PET/TC en pacientes con TNE-GEP. Para ello realizaron una revisión de la literatura publicada hasta octubre de 2011.¹² No aplicaron restricciones en la misma basadas en el lenguaje. Dos investigadores de forma independiente evaluaron los artículos recuperados. Seleccionaron sólo los estudios que incluyeron al menos 8 pacientes

con diagnóstico de TNE torácicos y GEP (aquellos con referencias a tumores medulares de tiroides o derivados de la cresta neural fueron excluidos del análisis) y hubieran utilizado como radiofármaco 68-Ga-DOTATOC/ DOTANOC o DOTATATE. Un total de 16 estudios con 567 pacientes fueron incluidos. En general, la calidad metodológica de los estudios incluidos fue medio-alto. La sensibilidad y especificidad reportada fue de 93% (IC 95%: 91-95%) y 91% (IC 95%: 82-97%), respectivamente. El área bajo la curva ROC (ABC) fue de 0,96. Los estudios incluidos fueron estadísticamente heterogéneos en sus estimaciones de la sensibilidad ($I^2=66%$) y especificidad ($I^2=61%$).

Haug y colaboradores publicaron en el año 2014 un estudio de precisión diagnóstica utilizando 68-Ga-DOTATATE en la detección de recurrencia de TNE recurrentes.¹³ Examinaron de manera retrospectiva las historias clínicas de 63 pacientes a los cuales se les realizó PET o PET/TC luego de una resección curativa primaria. Los resultados detallados a continuación fue el realizado por dos profesionales de forma independiente y sesgada de la información clínica. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de carcinomas medular de tiroides. De los pacientes incluidos 30 de los 63 pacientes como parte del seguimiento habitual mientras que los restantes 33 la indicación fue la elevación de los niveles de cromogranina o la sospecha clínica de recidiva. La presencia o ausencia de la recurrencia se confirmó a través de la biopsia de la lesión o por el seguimiento clínico. En el grupo con seguimiento regular la sensibilidad reportada por los observadores fue de 79% y 76%, mientras que la especificidad correspondiente fue del 85% y 94%, con valores predictivos positivos (VPP) del 82% y 92%. Los valores predictivos negativos (VPN) fueron del 83% y 82%. En el grupo de pacientes con sospecha clínica de recurrencia o con aumento de los marcadores tumorales la sensibilidad reportada fue del 90% con una especificidad del 58%. Los VPP y VPN fueron del 90% y 58% con una precisión del 79%.

Wild y colaboradores publicaron en el año 2013 un estudio prospectivo de precisión diagnóstica.¹⁴ Un total de 18 pacientes con TNE-GEP por biopsia fueron evaluados con 68-Ga-DOTANOC o DOTATATE. Los hallazgos se compararon con TC, RMN, o histológicamente. Dos especialistas de forma independiente evaluaron los resultados. La sensibilidad global cuando se utilizó 68-Ga-DOTANOC fue del 93,5% (IC 95%: 89,4 -96,1%), en comparación con 85,5% (IC 95%: 80,6-89,9%) del obtenido con 68-Ga-DOTATATE ($p<0,01$). Esta diferencia se atribuye principalmente a la mayor tasa de detección de metástasis hepáticas con 68-Ga-DOTANOC ($p<0,01$). Entre los 18 pacientes, el manejo terapéutico se modificó en 3 pacientes.

Paragangliomas y Feocromocitomas.

Treglia y colaboradores publicaron en el año 2012 una revisión sistemática con meta-análisis sobre el rendimiento diagnóstico de la PET y PET/TC en pacientes con diagnóstico de Paragangliomas o Feocromocitoma.¹⁵ Para la realización de la misma llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica de los estudios publicados hasta junio del 2011. Tres revisores independientes evaluaron la metodología de los estudios seleccionados. Un total de 11 estudios con 275 pacientes fueron incluidos. La sensibilidad combinada al utilizar 18F- DOPA en la detección fue del 91% (IC 95%: 87-94%) al realizar el análisis por paciente y del 79% (IC 95%: 76-81%) en un análisis basado por lesión. Los estudios incluidos fueron estadísticamente heterogéneos en sus estimaciones de sensibilidad por paciente ($I^2=57,3\%$) y por lesión ($I^2=96,8\%$). La especificidad fue de 95% (IC 95%: 86-99%) en el análisis por paciente y 95% (IC 95%: 84-99%) por lesión. Los estudios incluidos fueron estadísticamente homogéneos en sus estimaciones de especificidad. El ABC fue de 0,95 y 0,94. Cuando los pacientes con mutaciones de la subunidad B de la succinato deshidrogenasa (SDHB) se excluyeron se encontró un aumento correspondiente de la sensibilidad, llegando al 95% (análisis por paciente IC 95%: 91-98%) y 91% (análisis por lesión IC 95%: 89-93%) respectivamente. Por otra parte al excluir los pacientes con mutaciones SDHB, los estudios fueron estadísticamente homogéneos ($I^2<25\%$), y se observó un aumento en la precisión diagnóstica elevando el ABC a 0,97.

Carcinoma Medular de Tiroides.

Treglia y colaboradores publicaron en el año 2012 una revisión sistemática con meta-análisis sobre el rendimiento diagnóstico de la PET y PET/TC con 18-FDG en pacientes con de CMT recurrente.¹⁶ Para ello realizaron una búsqueda exhaustiva de la literatura hasta diciembre de 2011. Dos investigadores examinaron de forma independiente los resultados de la búsqueda. Un total de 24 estudios con 538 pacientes fueron incluidos. En un análisis basado en pacientes la sensibilidad combinada fue del 59% (IC 95%: 54-63%). Los estudios incluidos fueron heterogéneos en su estimación ($I^2: 66\%$). La tasa de detección de recurrencia fue mayor en los pacientes con niveles de calcitonina sérica C 1000 ng/L (75%; IC 95%: 67-81), los niveles de calcitonina C 150 ng/L (64%; IC95% : 59-70), tiempo de duplicación en el nivel de calcitonina menor de 12 meses (76%; IC 95%: 58-89), niveles de CEA mayores a 5ng/ml (69%; IC 95% : 61-76) , tiempo de duplicación en el nivel de menor a 24 meses (91%; IC 95%: 59-100).

Otro meta-análisis publicado en el año 2012 por Cheng y colaboradores 2012 en el cual incluyeron 15 estudios con un total de 815 pacientes.¹⁷ La sensibilidad combinada fue 69% (IC 95%: 64-74%), siendo el mismo heterogéneo al analizar los datos del PET/TC ($I^2 = 66,1\%$). Mientras que al analizar los datos para el PET la sensibilidad combinada fue 68% (IC 95%: 64-72% - $I^2 = 87,3\%$) sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Carcinoma de Células de Merkel.

Treglia y colaboradores publicaron en el año 2013 una revisión sistemática con meta-análisis para investigar el rendimiento diagnóstico de la 18-FDG PET/TC en pacientes con carcinoma de células de Merkel.¹⁸ Condujeron una búsqueda bibliográfica exhaustiva de los estudios publicados hasta junio de 2013. Se incluyeron 10 estudios que incluían a 329 pacientes. El análisis cuantitativo (meta- análisis) solo se pudo realizar con seis de ellos (92 pacientes). La sensibilidad reportada fue del 90% (IC 95%: 80-96%), con una especificidad del 98% (IC95%: 90-100%) y un ABC de 0,96. No se encontró heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios.

Ibrahim y colaboradores publicaron en 2013 estudio retrospectivo para evaluar la utilidad de la 18-FDG en la estadificación inicial y planificación del tratamiento en pacientes CCM.¹⁹ Veinte pacientes fueron sometidos a 39 exploraciones PET/TC con 18-FDG. Los cambios en el estadio tumoral como resultado directo afectaron a cuatro pacientes (20%). Esto incluyó un paciente en el que el PET/TC reveló enfermedad metastásica desconocida en el momento del diagnóstico inicial y tres en los cuales se detectó progresión subclínica de la enfermedad. Se realizaron cambios en el manejo terapéutico inicial realizado posterior a resultados de la PET/TC en tres (15%) pacientes. Un paciente que no habían sido sometido a exploración del ganglio centinela, la PET/TC evidenció que tenía compromiso de los ganglios linfáticos axilares y fue sometido a disección e irradiación. En otro paciente se demostró enfermedad metastásica modificando su tratamiento de radioterapia locorregional a quimioterapia.

Siva y colaboradores publicaron en el año 2010 un estudio prospectivo para evaluar la utilidad de la PET/TC en la estadificación inicial y planificación del tratamiento en pacientes CCM.²⁰ El estudio incluyó a 102 pacientes que fueron sometidos a la realización de la PET con 18-FDG luego de una estadificación a través del examen físico, y estudios por imágenes convencionales. La estadificación con 18-FDG resultó en un cambio en el plan terapéutico en el 37% de los pacientes. Se clasificó el impacto de la PET en el cambio de tratamiento según la siguiente escala: *alto impacto* se definió como un cambio de modalidad en el tratamiento (por ejemplo de cirugía a radioterapia), o un cambio de intención (por ejemplo de curativa a la paliativa). Se definió *impacto medio* cuando no se modificó la modalidad de tratamiento, pero si la técnica de planificación de radioterapia o la dosis administrar. Por último, *bajo impacto* cuando no se modificó la modalidad de tratamiento. Un total de 23 estudios (afectando 22% de los pacientes) tuvieron alto impacto (14 dieron lugar a un cambio en la modalidad de tratamiento, 5 en un cambio en la intención de tratamiento, y 4 a un cambio tanto en modalidad de tratamiento como técnica de RT). Un total de 17 pacientes que fueron re estadificados por el PET, en el 24% fue a causa de evidenciarse enfermedad metastásica no identificada por los estudios de estadificación tradicionales. En el 76% restante fue al encontrar enfermedad

ganglionar oculta. El restante 15% de los pacientes en cual vario el tratamiento fue por un resultado de impacto medio.

5.1 Guías de práctica clínica

La Sociedad Europea de Oncología Médica (del inglés ESMO: *European Society for Medical Oncology*) establece que el uso de la PET/TC con 68-Ga-DOTA puede sustituir el uso de la gammagrafía de receptores de somatostatina en la estadificación preoperatoria de los TNE-GEP, tímicos o bronquiales, por presentar una mayor resolución espacial y mejor cuantificación de receptores, lo que provoca una mayor sensibilidad y especificidad.^{4,5} Para aquellos tumores de origen bronquial pero con una histología indiferenciada puede utilizarse 18-FDG al ser más informativa que la gammagrafía de receptores de somatostatina (recomendación III, B). Para los TNE del timo tanto GRS como la PET con 68-Ga-DOTATATE pueden utilizarse (recomendación III, B). En los pacientes con carcinoma medular de tiroides se menciona el uso en aquellos pacientes con elevación de los niveles de calcitonina. En este contexto la PET con 18-FDG o 18F-DOPA es enumerada como una de las alternativas para la detección de enfermedad a distancia entre las que también figuran la TC, RMN, centellograma óseo y la ecografía hepática.³

El Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos publicó en el año 2013 un manual de diagnóstico y tratamiento. En el mismo concluye que la gammagrafía es considerada el patrón estándar de las imágenes funcionales.² Sin embargo las técnicas PET/TC con el uso de los 68-Ga-DOTA son prometedores, mostrando una alta tasa de detección de lesiones en TNE bien diferenciados, además de aportar información sobre la densidad de los receptores de somatostatina, lo cual tendría impacto clínico directo en la terapéutica de los pacientes.

La Red Nacional Integral del Cáncer de los Estados Unidos (del inglés NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*) recomienda la utilización de 18-FDG sólo en tumores indiferenciados y cuando el sitio primario fuera desconocido.¹ El uso Gammagrafía y PET no se recomiendan en el seguimiento rutinario de pacientes con diagnóstico de TNE, excepto en el caso de feocromocitoma/paraganglioma. En el documento de recomendaciones para el carcinoma de Merkel el panel de expertos recomienda el uso de PET ya que su uso puede alterar la estadificación y el tratamiento primario, la técnica de radioterapia a utilizar o la dosis administrar.²¹ En los lineamientos sobre el manejo de los pacientes con carcinoma medular de tiroides no se menciona el uso de la PET o PET/TC en el manejo inicial o seguimiento.²²

La Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (del inglés ENETS: *European Neuroendocrine Tumor Society*) publicó en el año 2012 un documento de consenso para el manejo de pacientes con metástasis hepáticas o a distancia de tumores neuroendocrinos.²³ En el mismo recomienda para la estadificación inicial la utilización de 18-FDG PET/TC en aquellos pacientes con carcinomas neuroendocrinos (tumores indiferenciados). En aquellos pacientes

con tumores bien diferenciados (G1/G2) es necesario adicionar una gammagrafía. Si la localización del tumor primario es desconocida y si se encuentra disponible, se prefiere la realización de un PET con 68-Ga-DOTA. Además de poder ayudar a identificar el tumor primario, se lo menciona como un método para la detección precoz de las metástasis óseas. No se recomienda su utilización como herramienta para evaluar el pronóstico de los TNE bien diferenciado.

La guía del Gobierno Australiano publicada en el año 2013 para el manejo de TNE-GEP recomienda un enfoque multimodal con TC, la RMN y GRS para la detección del tumor primario y la planificación quirúrgica.²⁴ Si bien el uso de PET/TC no está actualmente aprobado o financiado para la evaluación, puede ser útil tanto para detectar y caracterizar lesiones biológicamente, recomendando su uso con 68-Ga-DOTA para la detección del tumor primario cuando permanece desconocido luego del uso de los estudios por imágenes convencionales. Sin embargo aclara que en base a datos preliminares, el PET/TC sea probablemente la técnica de imagen funcional de elección para el diagnóstico y estadificación de TNE-GEP en el momento actual.

Un documento publicado en el año 2013 de manera conjunta por el Colegio Real de Médicos (del inglés, *Royal College of Physicians*) y el Colegio Real de Radiólogos (*Royal College of Radiologists*) del Reino Unido señala que el uso de la PET/TC es adecuado en las situaciones que se enumeran a continuación al existir buena evidencia de que los pacientes se beneficiarán del mismo²⁵:

1. Carcinoma medular de tiroides: Evaluación de la recurrencia de la enfermedad cuando existen niveles de calcitonina elevados con imágenes normales o dudosas por TC, RMN o gammagrafía.
2. Feocromocitoma / Paraganglioma: Evaluación de la enfermedad metastásica en pacientes considerados para cirugía curativa.
3. Tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados: estadificación o reestadificación antes del tratamiento, cuando los resultados de la gammagrafía con MIBG o GRS fueron negativos o normales.
4. El uso de radiofármacos con 68-Ga es aceptado y muestran una afinidad superior por los TNE.

La Sociedad Irlandesa y británica para el tratamiento de tumores neuroendocrinos con el aval de los comités científicos de la Sociedad Británica de Gastroenterología, la Sociedad de Endocrinología, la Asociación de Cirujanos de Gran Bretaña e Irlanda, la Sociedad Británica de Radiología Gastrointestinal y Abdominal publicó su guía de recomendaciones en el año 2012.²⁶ Recomienda un enfoque multimodal para detectar el tumor primario utilizando la TC, RMN y la gammagrafía de receptores de somatostatina. El PET con 68-Ga se recomienda para la

detección del tumor primario permanece desconocido. También lo menciona como la técnica más sensible para la detección de metástasis a distancia. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación B.

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

No se encontraron documentos de evaluaciones de tecnologías sanitarias.

5.3 Políticas de cobertura

Los siguientes usos de la PET están cubiertos por la aseguradora BlueCross BlueShield:²⁷

- Para la estadificación inicial de los TNE pobremente diferenciados. Solo se autoriza el uso de la PET con 18-FDG para la re-estadificación en aquellos pacientes que hayan mostrado captación en la estadificación inicial.
- La utilización de 68-Ga-DOTATOC se autoriza para la estadificación inicial de los TNE que producen receptores de somatostatina. Y en la re-estadificación de los pacientes con tumor neuroendocrino que hayan mostrado captación en la estadificación inicial.

Siendo las siguientes situaciones no cubiertas al ser consideradas en fase de investigación:

- PET para el diagnóstico inicial, ya que su uso no se recomienda por encima de la histología del tejido para el diagnóstico inicial de los tumores neuroendocrinos.
- PET para el seguimiento de los pacientes con tumor neuroendocrino que no tienen evidencia clínica, de laboratorio o radiológica de la enfermedad recurrente, ya que su uso está actualmente bajo estudio para determinar la eficacia (NCT00646022).
- PET para el seguimiento de la respuesta al tratamiento, ya que la vigilancia no se ha demostrado que mejora los resultados de salud, y este uso se está estudiando en ensayos clínicos en curso (NCT01338090).

La agencia Cigna cuando en el proceso de estadificación/reestadificación los estudios de diagnóstico por imágenes convencionales son NO concluyentes y se necesita una mayor caracterización para la toma de decisiones terapéuticas en los siguientes tumores:²⁸

- Feocromocitomas
- TNE funcionante, que después de una resección aparentemente completa, no desaparecen los síntomas, o los niveles patológicos de hormonas o compuestos neurotransmisores se mantiene elevados.
- Cáncer medular de tiroides, cuando los niveles de calcitonina se elevan después de la operación.

Los tumores carcinoides figuran en la lista de indicaciones no cubiertas.

La agencia Aetna considera su cobertura para el diagnóstico, la estadificación y re-estadificación de las personas con feocromocitoma, paraganglioma y otros tumores neuroendocrinos cuando:²⁹

- el manejo clínico del paciente podría cambiar, dependiendo de la etapa del cáncer identificado y el estadio del cáncer sigue en duda después de la finalización varias técnicas de imagen convencionales (tomografía computarizada, resonancia magnética o ecografía), o
- el uso de PET podría potencialmente reemplazar uno o más estudios de imagen convencionales y se sabe que la información de estudio convencional es insuficiente para el manejo clínico.
- Considera uso experimental y de investigación la re-estadificación del cáncer medular de tiroides tratado previamente en las personas con calcitonina sérica elevada y pruebas de imagen estándar negativas.

5.4 Costos

En Argentina el costo aproximado de la PET/TC con 18-FDG oscila entre los AR\$4.500 - AR\$5.500 (pesos argentinos 2014) equivalentes a U\$565 - U\$700 (dólares estadounidenses abril/2014). El uso de un análogo de somatostatina marcado con 68-Ga es de AR\$7500 (pesos argentinos 2014) equivalentes a U\$930. El costo aproximado de la gammagrafía con I-131 MIBG para el rastreo de Feocromocitomas o Paragangliomas es aproximadamente AR\$ 4.900 (aproximadamente U\$615), mientras que la GRS con OctreoScan® se aproxima a los AR\$ 21.000 (US\$ 2.620). Estos valores incluyen materiales descartables y los medios de contraste.

Los valores de otros estudios por imágenes convencionales varían de acuerdo al número total de regiones a estudiar. A manera de ejemplo los valores de la TC multislice de 64 filas es de AR\$2.500 (U\$320 - incluye encéfalo, tórax y abdomen completo). El Centellograma óseo (Tc 99m) cuesta alrededor de AR\$900 (U\$115) mientras que la RMN (1,5 tesla, campo alto) de tórax, encéfalo y la totalidad de la columna tiene un valor de AR\$900(U\$115), AR\$800(U\$105) y AR\$2.500 (U\$320) respectivamente.

6. CONCLUSIONES

La evidencia hallada es de moderada calidad metodológica. La misma señala que la PET se ha mostrado útil para la evaluación de pacientes con TNE. No se encontró evidencia que la PET sea superior a los estudios de imágenes convencionales, siendo los resultados similares a los derivados del uso de la GRS publicados.

Si bien las recomendaciones de las sociedades internacionales no establecen su uso como estándar en el manejo de estos pacientes, varias de ellas concluyen que podría ser una alternativa a los estudios de imágenes convencionales.

La selección del radiofármaco deberá realizarse según la histología y localización tumoral.

El costo de la PET y los métodos de estadificación convencional así como la disponibilidad de los diferentes radiofármacos serán las principales limitaciones para su utilización.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Neuroendocrine Tumors Version 2.2014. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* National Comprehensive Cancer Network: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf. Accessed 25.03.2014.
2. García-Carbonero R, Aller J, Martín E, Sevilla I. Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE); 2013.
3. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Oct 2012;23 Suppl 7:vii110-119.
4. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Oct 2012;23 Suppl 7:vii124-130.
5. Oberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Oct 2012;23 Suppl 7:vii120-123.
6. Scarpa M, Prando D, Pozza A, Esposti ED, Castoro C, Angriman I. A systematic review of diagnostic procedures to detect midgut neuroendocrine tumors. *Journal of surgical oncology*. Dec 1 2010;102(7):877-888.
7. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *Journal of endocrinological investigation*. 2005;28(11 Suppl International):132-136.
8. Diez JJ, Iglesias P. [Imaging techniques in the diagnosis of neuroendocrine tumors]. *Medicina clinica*. Sep 4 2010;135(7):319-325.
9. Rufini V, Treglia G, Castaldi P, Perotti G, Giordano A. Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So*. Jun 2013;57(2):122-133.
10. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. *CADTH technology overviews*. 2010;1(4):e0128.
11. Ruiz Hernandez G, Romero de Avila YAC, Carreras Delgado JL. [The value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (18F-FDG PET) in diagnosis of neoplastic diseases]. *Medicina clinica*. Feb 19 2005;124(6):229-236.
12. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine*. Aug 2012;42(1):80-87.
13. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. Neuroendocrine Tumor Recurrence: Diagnosis with (68)Ga-DOTATATE PET/CT. *Radiology*. Feb 2014;270(2):517-525.
14. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, et al. Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Mar 2013;54(3):364-372.
15. Treglia G, Cocciolillo F, de Waure C, et al. Diagnostic performance of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Jul 2012;39(7):1144-1153.

16. Treglia G, Villani MF, Giordano A, Rufini V. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis. *Endocrine*. Dec 2012;42(3):535-545.
17. Cheng X, Bao L, Xu Z, Li D, Wang J, Li Y. (1)(8)F-FDG-PET and (1)(8)F-FDG-PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. Apr 2012;56(2):136-142.
18. Treglia G, Kakhki VR, Giovanella L, Sadeghi R. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *American journal of clinical dermatology*. Dec 2013;14(6):437-447.
19. Ibrahim SF, Ahronowitz I, McCalmont TH, Hernandez Pampaloni M, Ryan JL, Yu SS. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography imaging in the management of Merkel cell carcinoma: a single-institution retrospective study. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*. Sep 2013;39(9):1323-1333.
20. Siva S, Byrne K, Seel M, et al. 18F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in the staging of Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Aug 2013;54(8):1223-1229.
21. Merkel Cell Carcinoma. Version 1.2014. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*: National Comprehensive Cancer Network; 2014: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf. Accessed 25.03.14.
22. Thyroid Carcinoma. Version 2.2013. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*: National Comprehensive Cancer Network; 2014: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. Accessed 25.03.14.
23. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157-176.
24. South Australian Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours Pathway. *Optimising outcomes for all South Australians diagnosed with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours*: Department of Health and Ageing, Government of South Australia; 2013: www.sahealth.sa.gov.au. Accessed 29.03.14.
25. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the UK. The Royal College of Physicians and the Royal College of Radiologists; 2013: http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/2013_PETCT_RCP_RCR.pdf. Accessed 15.03.2013.
26. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. Jan 2012;61(1):6-32.
27. PET or PET/CT for Neuroendocrine Tumors. Policy Nº: 2001039. *Coverage Policy Manual*: Arkansas BlueCross BlueShield; 2013: <http://www.arkansasbluecross.com/members/report.aspx?policyNumber=2001039&viewIntro=yes>.
28. Positron Emission Tomography (PET). *Cigna Medical Coverage Policy*: Cigna; 2014: http://srm3.cigna.com/assets/docs/health-care-professionals/coverage_positions/mm_0091_coveragepositioncriteria_positron_emission_tomography.pdf. Accessed 31.03.14.
29. Clinical Policy Bulletin: Positron Emission Tomography (PET). *Policy Number: 00712014*: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0071.html. Accessed 31.03.2014.