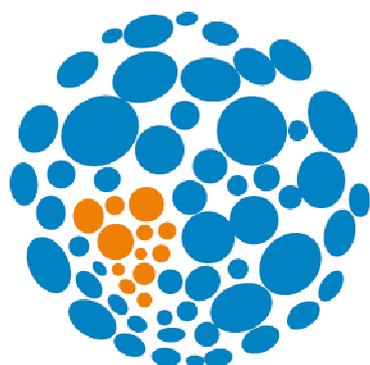


ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

PET y PET/TC en melanoma

PET and PET/CT in Melanoma

Informe de Respuesta Rápida N°345

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

Mayo 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. Anastasia Secco
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° 345

PET y PET/TC en melanoma

Fecha de realización: Mayo 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:

Secco A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. **PET y PET/TC en melanoma**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 345, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

PET y PET/TC en melanoma

Introducción

El melanoma cutáneo (MC) es un tumor maligno de estirpe melanocítica, con alta capacidad para producir metástasis. Los sitios más frecuentes de origen son la piel y las mucosas.

A nivel mundial se ha incrementado su incidencia en las últimas décadas. Argentina, presentó una tasa de mortalidad de 1,3 defunciones /100.000 personas en el período 2000-2004.

Los avances en el tratamiento permitieron mejorar la sobrevida; siendo la estadificación del tumor el predictor más importante del resultado.

En este contexto, se postula a la tomografía por emisión de positrones (PET) como una opción tanto para la estadificación como para la evaluación de recaídas.

Tecnología

La PET es un método de medicina nuclear que provee información de la función y metabolismo tisular. Al combinarse con la Tomografía Computada (PET/TC), se obtienen imágenes que proporcionan información anatómica y funcional. El radiotrazador utilizado es el 18 FDG, el cual se acumula en las células malignas del melanoma.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de PET y PET/TC para la estadificación y evaluación de recaídas en melanoma.

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 (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados:

No se encontraron estudios que evalúen eficacia. Se identificaron cinco RS, diez GPC, una Evaluación de Tecnología Sanitarias y 13 políticas de cobertura.

Evaluación de ganglio centinela:

Una RS publicada en el 2011 (18 estudios, 952 pacientes) que comparó PET FDG con la biopsia de ganglio centinela en estadios tempranos de la enfermedad, concluyó que no debe reemplazar a la biopsia, dado su baja sensibilidad (0-22%) para detectar micrometástasis.

Estadificación:

Una RS del 2012 incluyó 17 estudios observacionales prospectivos de test diagnóstico, (1155 pacientes) de significativa heterogeneidad, principalmente en cuanto a estadios de la

enfermedad y el patrón oro seleccionado (histología, seguimiento clínico o seguimiento clínico más métodos por imágenes tradicionales). Se encontró que en pacientes con estadíos I y II la sensibilidad de PET y PET/TC varía entre 0 a 67% y la especificidad entre 77 y 100%; mientras que en los estadíos III y IV, la sensibilidad se encuentra entre 68 y 87% y la especificidad entre 92 y 98%.

Un meta-análisis publicado en el 2014 (nueve estudios, 623 pacientes) evaluó la utilidad de PET en pacientes en estadio III (biopsia de ganglio centinela positiva), tomando como test de referencia la biopsia, otros métodos por imágenes tradicionales y/ o el seguimiento de los pacientes. Se observó una sensibilidad para la detección de metástasis sistémicas del 89,42% (IC 95%: 65,07- 97,46), especificidad del 88,78% (IC 95%: 77,04- 94,91), con un área bajo la curva de 0,94 (IC 95%: 0,92- 0,96).

Recidiva:

En el 2012 se publicó un meta-análisis (74 estudios, 10.528 pacientes) que evaluó la ultrasonografía, la tomografía computada, PET y PET/TC, para detectar recurrencias, tomando como test de referencia la histología o el seguimiento clínico. Como resultado, PET/TC fue la que mostró mayor sensibilidad (86%, IC95%: 76- 93%) para el diagnóstico de metástasis a distancia.

Una RS del 2014 identificó siete estudios observacionales (759 pacientes) y analizó la utilidad de PET- PET/TC considerando como estudios de referencia la punción-aspiración, biopsia guiada por TAC, métodos por imágenes tradicionales y/o seguimiento clínico, para detectar recidiva en pacientes en estadio II o III. Se halló una sensibilidad del 96% y especificidad de 92% respectivamente.

La mayoría de las guías internacionales más recientes recomiendan a esta tecnología como una opción para la detección de potenciales metástasis extranodales en pacientes con estadíos avanzados, para la evaluación de la extensión de la enfermedad metastásica en pacientes con enfermedad recurrente luego del tratamiento, así como para el rastreo post tratamiento de recidivas.

Un informe de la agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH) del 2010, considera al PET como una opción en los pacientes con estadíos avanzados, para estadificación, re-estadificación, así como para la detección de metástasis y recurrencia.

La mayoría de las políticas de cobertura relevadas cubren su uso para estadificación y evaluación de recaídas, aunque algunas de ellas lo hacen sólo si los estudios convencionales por imágenes son negativos. MEDICARE de Estados Unidos no lo cubre.

Conclusiones

Existe evidencia de moderada calidad metodológica, basada en estudios observacionales heterogéneos, que coinciden en la utilidad del PET y PET/TC en estadíos avanzados de la

enfermedad (III y IV), tanto para estadificación como para evaluación de recaídas. Las principales guías internacionales actuales lo consideran como una opción para estas indicaciones. Existe consenso en no cubrir su indicación para evaluación de ganglios centinela.

ABSTRACT**PET and PET/CT in Melanoma****Introduction**

Skin melanoma (SM) is a malignant tumor of melanocytic type, highly capable of producing metastases. It most commonly originates in the skin and mucous membranes.

Its incidence has increased in the last decades worldwide. Argentina had a mortality rate of 1.3 deaths /100,000 people between 2000 and 2004.

Treatment advances have allowed survival improvement; tumor staging being the most important predictor of result.

In this context, positron emission tomography (PET) has been proposed as an alternative both for staging as well as for relapse assessment.

Technology

PET is a nuclear medicine technique which provides information on tissue function and metabolism. When combined with Computed Tomography (PET/CT), the images obtained offer anatomical and function information. The radiotracer used is 18 FDG, which builds up in melanoma malignant cells.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policy related issues on the use of PET and PET/CT for melanoma staging and relapse assessment.

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 (SRs); controlled, randomized clinical trials (CRCTs); health technology assessments and economic evaluations; clinical practice guidelines (GCPs) and coverage policies of other health systems, when available.

Results:

No studies assessing efficacy were found. Five systematic reviews (SRs), ten clinical practice guidelines (CPGs), one Health Technology Assessment and 13 coverage policies were identified.

Sentinel lymph node assessment

One SR published in 2011 (18 studies, 952 patients) comparing PET FDG with sentinel lymph node biopsy in early stages of disease concluded it should not replace biopsy, given its low sensitivity (0-22%) to detect micrometastases.

Staging

One 2012 SR, included 17 prospective observational studies of diagnostic tests (1,155 patients)

with significant heterogeneity, mainly regarding disease stages and the chosen gold standard (histology, clinical follow-up or clinical follow-up plus traditional imaging methods). It was found that in Stage I and II patients, PET and PET/CT sensitivity ranged from 0 to 67% and specificity between 77 to 100%; while for Stages III and IV, sensitivity was 68 to 87% and specificity 92% to 98%.

One meta-analysis published in 2014 (nine studies, 623 patients), evaluated the usefulness of PET in Stage III patients (positive sentinel lymph node biopsy), taking biopsy, other standard imaging methods and/or patient follow-up as reference tests. The sensitivity to detect systemic metastases was 89.42% (95%CI: 65.07- 97.46), specificity, 88.78% (95%CI: 77.04- 94.91), with an area under the curve of 0.94 (95%CI: 0.92- 0.96).

Relapse

One meta-analysis published in 2012 (74 studies, 10,528 patients) assessed ultrasound, computed tomography, computed tomography, PET and PET/CT to detect recurrence, taking histology or clinical follow-up as reference tests. As a result, PET/CT showed the highest sensitivity (86%, 95%CI: 76- 93%) to diagnose distant metastases.

One 2014 SR, identified seven observational studies (759 patients) and analyzed the usefulness of PET and PET/CT, considering CT-guided needle aspiration biopsy, conventional imaging methods and/or clinical follow-up as reference studies to detect relapse in Stage II or III patients. Sensitivity was 96% and specificity 92%, respectively.

Most recent international guidelines recommend this technology as an option to detect potential extranodal metastases in patients at advanced stages, to assess extension of metastatic disease in patients with recurrence after treatment, as well as for recurrence post-treatment screening.

One report from the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) from 2010, considers PET is an option for patients at advanced stages for staging, restaging as well as to detect metastases and recurrence.

Most coverage policies analyzed cover its use for staging and relapse assessment, although some of them only do so if conventional studies are negative. US MEDICARE does not cover it.

Conclusions

There is evidence of moderate methodological quality, based on observational, heterogeneous studies which agrees on the usefulness of PET and PET/CT for advanced disease stages (III and IV), both for staging and for relapse assessment. The main current international guidelines consider it an option for these indications. There is consensus on not to cover its indication to assess sentinel lymph nodes.

RESUMO**PET e PET/TC em melanoma****Introdução**

O melanoma cutâneo (MC) é um tumor maligno de estirpe melanocítica com alta capacidade de produzir metástase. Os sítios mais frequentes de origem são a pele e as mucosas.

Em nível mundial sua incidência aumentou nas últimas décadas. A Argentina apresentou uma taxa de mortalidade de 1,3 disfunções/ 100.000 pessoas entre 2000 y 2004.

Os avanços no tratamento permitiram melhorar a sobrevida sendo a estadiificação do tumor o preditor mais importante do resultado. Neste contexto, postula-se a tomografia por emissão de pósitrons (PET) como uma opção tanto para a estadiificação como para a avaliação de recaídas.

Tecnologia

A PET é um método de medicina nuclear que prove informação da função e metabolismo tissular. Ao combinar-se com a Tomografia Computadorizada (PET/TC) obtêm-se imagens que proporcionam informação anatômica e funcional. O radio-traçador utilizado é o 18-FDG, o qual acumula-se nas células malignas do melanoma.

Objetivo

Avaliar a evidência disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura da PET e PET/TC para a estadiificação e avaliação de recaídas do melanoma.

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

Não se encontraram estudos que avaliem eficácia. Identificaram-se cinco RS, dez GPC, uma ATS e 13 políticas de cobertura.

Avaliação de gânglio sentinela

Uma RS de 2011 (18 estudos, 952 pacientes) que comparou PET-FDG com a biópsia de gânglio sentinela em estádios precoces da doença concluiu que não se deve substituir a biópsia, dada a baixa sensibilidade da PET para detectar micro metástases (0-22%).

Estadiificação

Uma RS de 2012 incluiu 17 estudos observacionais prospectivos de teste diagnóstico (1155 pacientes) de heterogeneidade significativa, principalmente quanto aos estádios da doença e o padrão ouro selecionado (histologia, seguimento clínico ou este último mais métodos tradicionais por imagem). Encontrou-se que em pacientes com estádios I e II a sensibilidade da PET e PET/TC

varia entre 0 e 67% e a especificidade entre 77 e 100%; enquanto nos estádios III e IV a sensibilidade encontra-se entre 68 e 87% e a especificidade entre 92 e 98%.

Uma meta-análise de 2014 (nove estudos, 623 pacientes) avaliou a utilidade da PET em pacientes em estágio III (biópsia de gânglio sentinela positiva), tomando como teste de referência a biópsia, outros métodos por imagens tradicionais e/ou o seguimento dos pacientes. Observou-se uma sensibilidade para a detecção de metástase sistêmica de 89,42% (IC 95%: 65,07- 97,46), especificidade de 88,78% (IC 95%: 77,04- 94,91), com área abaixo da curva de 0,94 (IC 95%: 0,92- 0,96).

Recidiva

Em 2012 publicou-se uma meta-análise (74 estudos, 10.528 pacientes) que avaliou a ultrassonografia, a tomografia computadorizada, a PET e PET/TC para detectar recorrências, tomando como teste de referência a histologia ou o seguimento clínico. Como resultado, a PET/TC mostrou maior sensibilidade (86%, IC95%: 76- 93%) para o diagnóstico de metástase a distância.

Uma RS de 2014 identificou sete estudos observacionais (759 pacientes) e analisou a utilidade da PET e PET/TC considerando como estudos de referência a punção-aspiração, biópsia guiada por TC, métodos por imagens tradicionais e/ou seguimento clínico para detectar recidiva em pacientes em estágio II ou III. Encontrou-se uma sensibilidade de 96% e especificidade de 92%.

A maioria dos guias internacionais mais recentes recomendam a PET/TC como uma opção para a detecção de potenciais metástases extra nodulares em pacientes com estádios avançados, para a avaliação da extensão da doenças metastásica em pacientes com recorrência da doença após tratamento, assim como para o rastreamento após tratamento de recidivas.

Um informe da Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (CADTH) de 2010 considera a PET como uma opção para a estadificação, re-estadificação, detecção de metástase e recorrência em pacientes com estádios avançados.

A maioria das políticas de cobertura relevadas cobrem o uso da PET para a estadificação e avaliação de recaídas, ainda que algumas somente o fazem se os estudos convencionais por imagens são negativos. Medicare dos EUA não a cobre.

Conclusões

Existe evidencia de moderada qualidade metodológica, baseada m estudos observacionais heterogêneos, que coincidem na utilidade da PET e PET/TC em estadios avançados da doença (III e IV), tanto para estadificação como para avaliação de recaídas. Os principais guias internacionais atuais a consideram como una opção para tais indicações. Existe consenso em não cobrir sua utilização para avaliação de gânglios sentinela.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El Melanoma Cutáneo (MC) es un tumor maligno de estirpe melanocítica, con alta capacidad para producir metástasis. Puede originarse en la piel y las mucosas y menos frecuentemente en los ojos, el SNC, el mesenterio y el oído interno.

En las últimas décadas su incidencia ha aumentado más que ningún otro tipo de cáncer, especialmente en la población de raza blanca, siendo el responsable de casi el 90% de las muertes producidas por los tumores cutáneos malignos.

Su origen es multifactorial, siendo la exposición solar intensa de tipo intermitente la causa desencadenante más incriminada. Su patogenia debe entenderse como una serie de eventos moleculares (alteraciones genéticas y fenómenos epigenéticos) que conducen al fenotipo maligno. A su vez, existen algunos casos familiares determinados genéticamente.

El melanoma puede surgir tanto de los melanocitos (o de sus células madres) de la piel normal, como de ciertas lesiones precursoras (nevo displásico o atípico, nevo melanocítico congénito gigante, etc).

Se reconocen cuatro variedades clínico-patológicas principales: el melanoma lentigo maligno, el melanoma extensivo superficial, el melanoma acrolentiginoso y el melanoma nodular. Los tres primeros presentan una fase de crecimiento intraepidérmico inicial, mientras que el cuarto posee crecimiento intradérmico invasivo de novo, lo que ensombrece el pronóstico. Usualmente es hiperpigmentado, con predominio del color negro, aunque puede ser amelanótico.

La extirpación quirúrgica temprana del tumor primario sigue siendo mandatorio en el pronóstico del paciente. De la correlación clínico-patológica del tumor y de distintos aspectos inherentes al paciente, surgirán las características de la extirpación para ese caso en particular (márgenes quirúrgicos, realización o no de mapeo linfático y estudio de ganglio centinela) y de todo esto, la posible solicitud de estudios por imágenes e indicación de vaciamiento ganglionar selectivo y tratamiento adyuvante.¹

En la Argentina son escasos los datos de ocurrencia de MC. La tasa de mortalidad, ajustada por edad, durante el período 1997- 2001 fue de 1,1/100.000 para varones y 0,6/100.000 para mujeres con una tendencia creciente de las tasas durante el período 1997-2004 (3% aproximadamente, por año en ambos sexos). En cuanto a la incidencia, sólo dos registros de base poblacional, uno en el Departamento de Concordia (Entre Ríos) y el otro en el sur de la provincia de Buenos Aires, han dado a conocer sus resultados pero sin proporcionar datos acerca del nivel de invasión o estadio de las lesiones, fundamentales para identificar grupos de riesgo.

Esta carencia de información relacionada con el MC es lo que ha impulsado a la Sociedad Argentina de Dermatología y a la Fundación del Cáncer de Piel, en forma conjunta, a la creación del Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC) como herramienta para tener mayor información sobre la ocurrencia del MC y poder aplicar los resultados al control de la enfermedad.

En el 2010 Loria y colaboradores, publicaron los resultados del RAMC desde su inicio hasta el mes de abril de 2009. Se analizaron 3.832 casos. El 49,4% se presentaron en mujeres y el 50,6% en varones. La edad media de aparición del tumor en las mujeres fue 55,1 años (DE: 17,8) y la de los varones 58,5 años (DE: 16,7). La localización más frecuente en mujeres fue en miembros inferiores y en los varones el tronco ($p < 0,001$). La variedad más comúnmente hallada fue el melanoma extensivo superficial (54%), seguido por el nodular (27%), el melanoma lentigo maligno (8%) y el acrolentiginoso (6%). En el 56% de las lesiones el Breslow fue $< 1,01$ mm. Entre mujeres el Breslow varió con la edad. En menores de 40 años, 61,8% tuvieron lesiones.²

En cuanto a la recurrencia, información proveniente de Estados Unidos muestra que más del 50% de los pacientes se encuentran en riesgo, siendo la misma más frecuente en los primeros años posteriores al diagnóstico. Aproximadamente, un 20% de las primeras recurrencias ocurren a nivel local, 50% en los ganglios linfáticos regionales y 30% en sitios distantes.³

A su vez, el riesgo de recaída aumenta en los estadios más avanzados de la enfermedad. Mooney y colaboradores, observaron una frecuencia de recaída del 2% para el estadio IA y del 15% para el IB. En el caso de estadio IIA-IIB se encontró una recurrencia de 27%, mientras que en el estadio IIC fue de 47%.⁴

A pesar de los beneficios conocidos de la detección temprana de recaídas, no existen guías basadas en la evidencia para el monitoreo de estos pacientes³.

Por otro lado, según datos estadounidenses, los avances en el tratamiento permitieron mejorar la sobrevida a 91% y 89% a 5 y 10 años, respectivamente; siendo la estadificación del tumor el predictor más importante del resultado.⁵

En este contexto se postula a la tomografía por emisión de positrones (PET) y su combinación con tomografía computada (PET/TC) como una opción tanto para la estadificación como para la evaluación de recurrencias.

2. LA TECNOLOGÍA

E PET es un método de medicina nuclear que provee información de la función y metabolismo tisular.

El radiotrazador utilizado es el 18 FDG, un análogo de la glucosa, el cual se acumula en las células malignas del melanoma, las cuales presentan un aumento en el consumo y metabolismo de la glucosa. El PET evalúa la distribución del radiotrazador en el cuerpo, identificando focos con un alto número de células tumorales. Cuando el PET se combina con la Tomografía Computada se obtienen imágenes que proporcionan información tanto anatómica como funcional.^{4,6}

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- PET/ TC para la estadificación y evaluación de recaídas en MC.

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: *(Melanoma[Mesh] OR Melanom*[tiab] OR Hutchinson*[tiab] OR Melanotic Freckle[tiab] OR Malignant Lentigo*[tiab]) AND (Positron-Emission Tomography[Mesh] OR PET/CT [tiab] OR FDG PET*[tiab] OR (Positron-Emission[tiab] AND Computed Tomograph*[tiab]))*

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), 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

No se encontraron estudios que evalúen eficacia. Se identificaron cinco RS, diez guías de práctica clínica, una evaluación de tecnología sanitarias y trece políticas de cobertura.

Evaluación de ganglio centinela:

Mirck y colaboradores, publicaron en el 2011 una RS, que incluyó 18 estudios con un total de 952 pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, que comparó el PET18-FDG con la biopsia de ganglio centinela. Cabe aclarar que, siendo los ganglios linfáticos regionales el sitio más frecuente de metástasis de esta neoplasia, en los pacientes con ausencia de compromiso ganglionar desde el punto de vista clínico, la estadificación quirúrgica de la región ganglionar en

riesgo (ganglios centinela), se realiza utilizando mapeo linfático intra operatorio y biopsia, la cual es el standard de referencia para la estadificación en estos casos. Esta se realiza en estadios tempranos de la enfermedad y en manos de examinadores experimentados, se producen menos de 5% de falsos negativos. Como resultado de esta RS se observó una baja sensibilidad para la detección de ganglios linfáticos regionales (entre 0 y 22%) de PET FDG en pacientes en estadios tempranos (I y II de la clasificación del Comité Conjunto Americano de Cáncer). Los autores concluyeron que existe consenso en la literatura acerca de que PET FDG no debe reemplazar a la biopsia de ganglio centinela en los pacientes con melanoma, dada su baja sensibilidad para detectar micrometástasis.⁷

Estadificación:

Schröer-Günther y colaboradores publicaron en 2012 una RS cuyo objetivo principal fue evaluar los potenciales beneficios relevantes para los pacientes del uso de PET- PET/TC en la estadificación primaria del melanoma. El objetivo secundario fue valorar la precisión diagnóstica y pronóstica de dicha tecnología para esta indicación. La búsqueda realizada fue hasta enero de 2011. No se encontraron estudios randomizados y se incluyeron 17 estudios (1155 pacientes), 12 de los cuales investigaron PET FDG y cinco PET FDG/TC. Para los pacientes en estadios I y II la sensibilidad de la tecnología se encontró entre 0 a 67% y la especificidad entre 77 y 100%; mientras que para los pacientes en estadios III y IV, la sensibilidad encontrada fue entre 68 y 87% y la especificidad entre 92 y 98%.

Sólo en dos estudios incluidos en esta RS se evaluó la presencia de diferencias en la precisión diagnóstica entre diferentes métodos diagnósticos. En uno de ellos se analizó PET versus PET/TC y PET versus TC. La sensibilidad hallada fue baja para todas las tecnologías mientras que la especificidad fue alta. El otro trabajo mostró un desempeño similar de PET y TC respecto a la detección de metástasis hepáticas, pulmonares y abdominales.

Los autores concluyeron que no hay evidencia a cerca de beneficios potenciales relevantes para los pacientes en la utilización de PET- PET/TC en la estadificación primaria del melanoma y que la precisión diagnóstica de las mismas en esta patología aumentaría en los estadios más avanzados⁶.

Rodriguez-Rivera y colaboradores, publicaron en el 2014 un meta- análisis, cuyo objetivo fue evaluar la experiencia y utilidad de PET FDG en la detección de metástasis sistémicas en pacientes en estadio III. Los pacientes debían tener tests de referencia válidos tales como biopsia, otros estudios por imágenes y /o seguimiento clínico para distinguir resultados verdaderos de falsos. La búsqueda incluyó nueve estudios (623 pacientes y 943 FDG-PET). La sensibilidad en detectar metástasis sistémicas fue de 89,42% (IC 95%: 65,07- 97,46. \hat{P} 92,88%) y la especificidad fue de 88,78% (IC 95%: 77,04- 94,91. \hat{P} 93,84%). El likelihood ratio positivo fue

7,97 (IC 95%: 3,58- 17,71. \hat{P} 94,68%) y el negativo 0,12 (IC 95%: 0,03- 0,47. \hat{P} 98,14%), con un área bajo la curva de 0,94 (IC 95%: 0,92- 0,96).

Cabe mencionar que el 67% de los pacientes incluidos en el meta- análisis presentaba ganglios linfáticos clínicamente palpables y/ o enfermedad en tránsito, quienes tienen un riesgo mayor de metástasis que los pacientes en estadio III con micrometástasis ganglionares no palpables.

Los hallazgos de este estudio indican que PET FDG podría ser útil en detectar metástasis a distancia en pacientes en estadio III.⁵

Recidiva:

En el 2012, Xing y colaboradores publicaron un meta- análisis para determinar el rol de diferentes tecnologías en la vigilancia de los pacientes con melanoma, evaluando la precisión como tests diagnóstico de la ecografía, la TC, PET y PET/TC.

Con este fin, se utilizó como patrón de referencia la histología de los sitios sospechosos o el seguimiento clínico luego de seis meses como mínimo de vigilancia posterior al diagnóstico.

La búsqueda bibliográfica fue realizada hasta el 30 de junio de 2009 y se identificaron 74 estudios (13 Estudios de TC, 22 de ultrasonografía, 42 PET y 13 PET/TC, con un total de 10528 pacientes) que evaluaron los métodos mencionados para detectar recurrencias. Como resultados, la ultrasonografía mostró la mayor sensibilidad (96%; IC 95%: 85- 99) y especificidad (99%; IC 95%: 95- 100) para metástasis ganglionares. Para la evaluación de metástasis a distancia, PET/TC evidenció la mayor sensibilidad (86%; IC95%: 76– 93) y especificidad (valores no reportados en el texto).

Además de las conclusiones que se desprenden de estos resultados, los autores añaden que los futuros estudios deberían focalizarse no sólo en reconocer el método por imágenes más apropiado, sino también en el intervalo de tiempo más efectivo y costo- efectivo para realizarlo³.

Danielsen y colaboradores publicaron en el 2014 una RS, que tuvo como objetivo evaluar la literatura publicada sobre el valor diagnóstico de PET- PET/TC como herramienta para detectar recaídas en pacientes asintomáticos en estadios II-III.

Se consideró seguimiento a la vigilancia de pacientes asintomáticos luego del tratamiento del melanoma. Sin embargo, ante la falta de una definición establecida, algunos de los estudios incluían datos tanto de respuesta al tratamiento como de vigilancia de pacientes sintomáticos/ asintomáticos.

La revisión bibliográfica realizada finalizó en agosto 2013 e incluyó siete estudios observacionales (759 pacientes) que consideraron como estudio de referencia la punción- aspiración, biopsia guiada por TAC, métodos por imágenes tradicionales y/o seguimiento clínico, para detectar recidiva en pacientes en estadio II o III. Los resultados del meta análisis,

mostraron una alta sensibilidad (96%; IC: 95%: 92- 98) y una especificidad del 92% (IC 95%: 87-95). El valor predictivo positivo fue 92% y el negativo 95%.

Los autores concluyeron que si bien estos resultados indican la utilidad de esta tecnología en el seguimiento, el escaso número de estudios prospectivos de alta calidad metodológica, así como el creciente uso y alto costo de esta tecnología, requieren de una evaluación sistemática para definir su valor diagnóstico.⁴

5.1 Guías de práctica clínica

Tanto la guía 2014 de la Red Nacional del Cáncer (del inglés, *National Comprehensive Cancer Network*), las guías Británicas 2013, así como las guías PET PROS 2013, no recomiendan el uso de PET- PET/TC en los estadios I y II, ni para la evaluación de ganglio centinela; pero si lo hacen como opción para la detección y localización de metástasis potenciales extranodales en pacientes en estadio avanzados, en la evaluación de la extensión enfermedad metastásica en pacientes con recurrencias luego del tratamiento y en el rastreo de recidivas/ metástasis post-tratamiento.⁸⁻¹⁰

A su vez, las guías Australianas para Médicos Generalistas de 2012, recomiendan su uso en estas mismas indicaciones, pero remarcan que la Resonancia Magnética sería el método más sensible para evaluar metástasis de cerebro¹¹.

Las guías de Canarias 2013 afirman que PET/TC estaría indicada para su entorno en los siguientes supuestos: a.- Estadificación inicial de melanomas con índice de Breslow > 4 mm previo a la biopsia del ganglio centinela, melanomas de origen desconocido y de forma individualizada en estadio III. b.- Detección de recaída tumoral ante sospecha clínica o analítica siendo negativas las técnicas de imagen convencionales o no concluyentes. c.- Determinar si la intervención quirúrgica sería efectiva en el tratamiento del paciente con sospecha de recaída operable.¹²

Sin embargo, las guías holandesas 2012, recomiendan como primera elección la TC, dentro de los métodos por imágenes disponibles, para los pacientes en estadios IIIB, IIIC y IV. Por otro lado, para evaluar recidiva no recomiendan realizar estudios por imágenes de rutina, salvo datos positivos al examen físico.¹³

Otras guías australianas de 2011 sugieren que la combinación de PET/TC, TC de tórax y Resonancia Magnética de cerebro sería la mejor combinación para el rastreo de metástasis en pacientes en estadio III y IV.¹⁴

Las guías de PET/TC españolas de 2011 avalan el uso para estadificación (estadios avanzados) y para evaluación de recidiva.¹⁵

El Consenso Nacional Argentino Inter-Sociedades de 2011, afirmó al momento de su realización, que esta tecnología no tenía una utilidad del todo establecida para estadificación y su mayor beneficio sería en la evaluación de recaídas a distancia.¹

Por último, guías más antiguas, como la de Australia y Nueva Zelanda de 2008, recomendaban este método por imágenes, luego del diagnóstico loco regional, como una opción en pacientes asintomáticos para definir el tratamiento y, también, ante la presencia de síntomas sugestivos de recidiva.¹⁶

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Un informe de la agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH) del 2010, considera al PET como una opción en los pacientes con estadíos avanzados, para estadificación, re-estadificación, así como para la detección de metástasis y recurrencia.¹⁷

5.3 Políticas de cobertura

La mayoría de las políticas de cobertura de Estados Unidos cubren esta tecnología para estadificación y re-estadificación del melanoma¹⁸⁻²⁸, mientras que MEDICARE no lo cubre²⁹. El Fondo Nacional de Uruguay ofrece cobertura para estadificación y re-estadificación si se obtuvieron resultados negativos por los métodos de imágenes convencionales.³⁰

5.4 Costos

En Argentina el costo aproximado de la PET/TC oscila entre los AR\$4.300 y AR\$10.600 (pesos argentinos abril/2014), equivalentes a aproximadamente U\$530- U\$1320 (dólares estadounidenses abril/2014). Estos valores incluyen materiales descartables y los medios de contraste.

6. CONCLUSIONES

Existe evidencia de moderada calidad metodológica, basada en estudios observacionales heterogéneos, que coinciden en la utilidad del PET- PET/TC en estadíos avanzados de la enfermedad (III y IV), tanto para estadificación como para evaluación de recaídas. Las principales guías internacionales actuales lo consideran como una opción para estas indicaciones. Existe consenso en no cubrir su indicación para evaluación de metástasis en ganglios centinela.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional inter-sociedades sobre Melanoma Cutáneo. Junio de 2011.
- 2- Loria D I, González A, Latorre C. Epidemiología del melanoma cutáneo en Argentina: análisis del Registro Argentino de Melanoma Cutáneo. *Dermatol Argent* 2010;16 (1):39-45.
- 3- Xing Y, K D Cromwell and Cormier J N. Review of Diagnostic Imaging Modalities for the Surveillance of Melanoma Patients. *Dermatology Research and Practice*. Volume 2012: 1- 4.
- 4- Danielsen M, Højgaard L, Kjær A, et al. Positron emission tomography in the follow-up of cutaneous malignant melanoma patients:a systematic review.. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4 (1):17-28.
- 5- Rodriguez Rivera A M, Alabbas H, Ramjaun,et al. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology*. 2014. (23): 11-16.
- 6- Schröer-Günther M A, Wolff R F, Westwood M E, et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Systematic Reviews* 2012. 1(62) 1-11.
- 7 Mirk P, Treglia G, Salsano M, et al. Comparison between 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Sentinel Lymph Node Biopsy for Regional Lymph Nodal Staging in Patients with Melanoma: A Review of the Literature. *Radiology Research and Practice*. 2011: 1-5.
- 8- Coit D, Thompson J, Andtbacka R, et al. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. 2014. Versión 3.
- 9- Barrington S and Scarsbrook. A Evidence- based indications for the use of PET- TC in the UK. Royal College of Physicians. Royal College of Radiologists. 2013.
- 10- 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET and PET/CT Practice Guidelines in Oncology. A summary of the recommendations and practice guidelines of professional groups. *PET PROS*. Abril, 2013.
- 11- Scolyer R A and Kefford R F . Melanoma. A management guide for GPs. *Australian Family Physician*. 2012. 41 (7): 470- 473.
- 12-. Oramas J, Carretero G, Saura S, et al .Gran Canaria. Guía de Actualización en Melanoma Cutáneo. Enero 2013.13
- 13-Dutch Working Group on Melanoma. Melanoma Guideline 2012. Versión 2.
- 14- Uren R, Howman-Giles R, Chung D, et al. Guidelines for Lymphoscintigraphy and F18 FDG PET Scans in Melanoma. *Journal of Surgical Oncology* 2011; 104: 405–419.15- Castaño Castaño H, Asensio del Barrio C, Caballero Perea B, et al. Guías PET- PET/TC. Protocolo de prescripción. MUFACE 2011.
- 16- Clinical Practice Guidelines in Australia and New Zealand for the Management of Melanoma. Ministerio de Salud. 2008.
- 17- Mujoomdar M, Moulton K and Nkansah E. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. *Cadth Health Technology Assessment . Ra p i d Re v i e w*. 2010.
- 18-PET (FDG) SCAN for solid tumors HS-112. *Well Care*. 08 de septiembre de 2013.
- 19-UHC MA Coverage Summary: Positron Emission Tomography (PET)/ Combined PET-CT (Computed Tomography). 17/ 12/ 2013.
- 20- Pession Tomography & Computed Tomography (PET/CT). Medical Policy Department Clinical Affairs Division. September 29, 2011.
- 21-Medical Policy: Positron Emission Tomography. Johns Hopkins Healthcare. 23/08/11.
- 22-Positron Emission Tomography (PET) Scan. Group Health. 12/03/2013.

- 23-Oncologic Applications of PET Scanning. First Carolina Care Insurance Company. Medical Policy. 12/2013.
- 24-National Coverage Determination (NCD) for Positron Emission Tomography (FDG) for Oncologic Conditions. CMS. 06/11/13.
- 25-Positron Emission Tomography (PET). Cigna Medical Coverage Policy. 15/07/13.
- 26-Oncologic Applications of PET Scanning. Medical Policy. BCBS. 2: 2013.
- 27-Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT Fusion. Anthem. Medical Policy. 01/01/2014.
- 28-Positron Emission Tomography (PET). Aetna. Number 0071.
- 29-Current Procedural Terminology (CPT)ⁱⁱⁱ Coding, Definitions and Medicare Payment Rates for Positron Emission Tomography. 2014.
- 30- Tomografía por emisión de positrones (PET SCAN). Normativa de Cobertura del Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Junio 2012.