



# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 010-2022

FLUOR 18 FLUORODEXOSIGLUCOSA (F18-FDG)  
3000 MBq/mL Solución Inyectable

PARA TOMOGRAFÍAS DE EMISIÓN DE POSITRONES EN  
PATOLOGÍAS ONCOLÓGICAS

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos  
Esenciales-PNUME)

Lima, Febrero de 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***  
*Unidad funcional de uso racional de medicamentos - **UFURM***

**Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas**

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos –UFURM.

**Equipo Técnico Decisor - PNUME:** Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**Equipo Técnico Facilitador:** Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

**Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. FLUOR 18 FLUORODEXOSIGLUCOSA (F18-FDG) 3000 MBq/mL solución inyectable para tomografías de emisión de positrones en patologías oncológicas. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 010-2020. Lima, Perú. Febrero de 2022.

**Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Descripción de la condición de salud de interés</b>	<b>3</b>
1.1.1. Descripción de la condición clínica	3
1.1.2. Datos epidemiológicos	4
1.1.3. Diagnóstico y seguimiento,	5
<b>1.2. Descripción de la tecnología de interés</b>	<b>7</b>
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	7
1.2.2. Farmacodinamia	7
1.2.3. Farmacocinética,	7
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	8
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	9
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	9
<b>2. PREGUNTA CLINICA</b>	<b>9</b>
<b>3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)</b>	<b>9</b>
<b>3.1. Estrategia de búsqueda</b>	<b>9</b>
<b>3.2. Criterios de inclusión</b>	<b>10</b>
<b>3.3. Criterios de exclusión</b>	<b>10</b>
<b>3.4. Estudios identificados y seleccionados</b>	<b>10</b>
<b>4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA</b>	<b>11</b>
<b>4.1 SUMARIOS</b>	<b>11</b>
Tomografía por emisión de positrones (PET) y PET/CT	12
<b>4.2 Guías de Práctica Clínica</b>	<b>13</b>
<b>5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</b>	<b>16</b>
<b>6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD</b>	<b>18</b>
<b>6.1 Revisiones Sistemáticas</b>	<b>18</b>
<b>6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados</b>	<b>21</b>
<b>7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD</b>	<b>24</b>
<b>7.1 Revisiones sistemáticas</b>	<b>24</b>
<b>7.2 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)</b>	<b>25</b>
<b>7.3 VigiAccess</b>	<b>25</b>
<b>7.4 Eudrovigilancia</b>	<b>26</b>
<b>8. DATOS DE CONSUMO</b>	<b>26</b>
<b>9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	<b>27</b>
<b>10. RESUMEN</b>	<b>27</b>
<b>11. CONCLUSIONES</b>	<b>29</b>

## 1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

### ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud (EsSalud) solicita la inclusión de Fluor-18-FDG inyectable al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el uso en tomografía de emisión de positrones en patologías oncológicas. El N° de casos al año es de 200 según solicitud.

<b>Denominación Común Internacional:</b>	FLUOR 18 FLUORODEXOSIGLUCOSA (F18-FDG)
<b>Formulación solicitada</b>	FLUOR 18 FLUORODEXOSIGLUCOSA (F18-FDG) 3000 MBq/mL Solución Inyectable
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	RN0021
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Ninguno

### 1.1. Descripción de la condición de salud de interés

#### 1.1.1. Descripción de la condición clínica<sup>3</sup>

El cáncer se produce por la transformación de células normales en células tumorales en un proceso en varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Esas alteraciones son el resultado de la interacción entre factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos, a saber:

- Carcinógenos físicos, como las radiaciones ultravioletas e ionizantes.
- Carcinógenos químicos, como el amianto, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) y el arsénico (contaminante del agua de bebida).
- Carcinógenos biológicos, como determinados virus, bacterias y parásitos.

La incidencia de esta enfermedad aumenta muchísimo con la edad, muy probablemente porque se van acumulando factores de riesgo de determinados tipos de cáncer. La acumulación general de factores de riesgo se combina con la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular que suele ocurrir con la edad.

Los estudios por imágenes para el cáncer se usan de muchas maneras:

- A veces se usan para ver si hay cáncer en etapas iniciales, y la persona no presenta síntomas. A esto se le puede llamar detección temprana.
- Estos se pueden usar para buscar un tumor si una persona tiene síntomas. También pueden ayudar a descubrir si los síntomas son causados por un cáncer o por algún otro tipo de enfermedad.
- En ocasiones pueden ayudar a pronosticar si es probable que un tumor sea canceroso. Esto puede ayudar a decidir si es necesario realizar una biopsia.
- Pueden ayudar a descubrir la etapa del cáncer.

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso febrero 2022.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso febrero 2022.

<sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles, cáncer: Temas de salud. [Internet]. [citado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1)

- Se pueden usar para planificar el tratamiento, como para mostrar a dónde se necesitan dirigir los rayos de la radioterapia.
- Pueden mostrar si un tumor se ha reducido, ha quedado igual o ha crecido después del tratamiento.
- Pueden ayudar a averiguar si el cáncer ha recurrido después del tratamiento.

Los estudios por imágenes son solo parte del diagnóstico y de tratamiento del cáncer. Muchos médicos planean realizar radiografías u otros estudios por imágenes antes de iniciar el tratamiento. Estas imágenes se utilizan para el seguimiento de cambios que surgen durante el tratamiento.

Los estudios por imágenes pueden encontrar grandes grupos de células cancerosas, sin embargo ningún estudio por imágenes puede mostrar una sola célula cancerosa o incluso unas pocas. Por esta razón el tratamiento puede continuar incluso cuando las células cancerosas ya no pueden ser vistas en un estudio por imágenes. El objetivo es identificar cualquier célula sobreviviente de cáncer. Incluso una célula cancerosa puede crecer y con el tiempo, convertirse en un tumor que volverá a ser lo suficientemente grande como para causar problemas y/o se vea en un estudio por imágenes.

#### Tipos de estudios por imágenes

Entre los estudios por imágenes más comunes tenemos:

- Tomografía computarizada.
- Imágenes por resonancia magnética.
- Radiografías y otros estudios radiográficos.
- Mamografía.
- Estudios de medicina nuclear.
- Ecografía (ultrasonido).

Los estudios pueden depender de diversos factores como<sup>4</sup>:

- La ubicación del tumor y el avance de la enfermedad. Algunos estudios por imágenes funcionan mejor para ciertas partes del cuerpo.
- Si se necesita o no una biopsia.
- Edad, sexo y estado de salud en general.
- El equilibrio entre cualquier riesgo o efecto secundario y los beneficios esperados.
- La preferencia.
- El costo.

#### 1.1.2. Datos epidemiológicos<sup>5</sup>

El cáncer es una de las causas principales de muerte en todo el mundo: casi 10 millones de fallecimientos en 2020. Ese año, los más comunes (en términos de nuevos casos de cáncer) fueron: De mama (2,26 millones de casos); pulmonar (2,21 millones de defunciones); colorrectal (1,93 millones de casos); de próstata (1,41 millones de casos); de piel (no melanoma) (1,20 millones de casos); y gástrico (1,09 millones de casos).

<sup>4</sup> American Cancer Society. Imaging (Radiology) Tests for Cancer 2015. Internet [actualizado enero del 2021, consultado 11 de febrero 2022] Disponible en: <https://www.cancer.org/>

<sup>5</sup> World Health Organization (WHO) WHO. Country cancer profiles 2020. Internet [actualizado noviembre del 2020, consultado 11 de febrero 2022] Disponible en: <https://www3.paho.org/>

Los tipos de cáncer que causaron un mayor número de fallecimientos en 2020 fueron los siguientes: Pulmonar (1,8 millones de defunciones); colorrectal (935 000 muertes); hepático (830 000 defunciones); gástrico (769 000 defunciones) y de mama (685 000 defunciones).

El cáncer es la segunda causa de muerte en América según la OPS se calcula que para el año 2030 se producirán 5 millones de muertes al año por las neoplasias malignas. Según la OPS en Perú el año 2020 se diagnosticaron más de 60000 casos de cáncer en el país con un total de muertes de 33,098 ocupando el tercer lugar de causas de muerte en el Perú. Siendo los más prevalentes en hombres el cáncer de próstata, de estómago y de pulmón, en el caso de mujeres el cáncer de mama, cuello uterino y estómago entre otros. Los tipos de cáncer diagnosticados con mayor frecuencia en los hombres en lima fueron: de próstata (21,7%), pulmón (9,5%), y colorrectal (8,0%). En las mujeres, los cánceres más frecuentes son: de mama (25,2%), pulmón (8,5%), y colorrectal (8,2%).

La carga del cáncer se puede reducir mediante la implementación de estrategias basadas en la evidencia para su prevención, tamizaje, detección temprana, tratamiento y también para mejorar el acceso a los cuidados paliativos. Los factores de riesgo modificables más comunes para el cáncer, son compartidos con los de otras enfermedades no transmisibles, e incluyen:

- El consumo de tabaco.
- El uso nocivo de alcohol.
- Baja ingesta de frutas y verduras.
- Falta de actividad física.

Si no se tomará acción, se prevé que para el 2030, el número de personas recién diagnosticadas con cáncer aumentará en 32% y ascenderá a más de 5 millones de personas por año en las Américas, debido a que la población está envejeciendo, los estilos de vida están cambiando y a la exposición a factores de riesgo.

### 1.1.3. Diagnóstico y seguimiento<sup>6,7</sup>

Los datos que proveen las imágenes médicas, pueden aportar variada información. Por ejemplo, pueden dar a conocer el tamaño, la forma, o la ubicación de un órgano u objeto de interés, y ese tipo de información podemos llamarla estructural; también la encontraremos nombrada como morfológica. Los estudios radiológicos, (desde una Rx simple hasta una TAC multicorte) son un ejemplo de una modalidad de imágenes que provee datos estructurales.

Debido a su capacidad de demostrar la morfología de los tejidos y órganos normales y patológicos, (forma, contorno, interior, localización, extensión, relación con tejidos vecinos), son indispensables para planear un tratamiento, para evaluar el resultado terapéutico o juzgar el pronóstico de una patología.

Conjuntamente con las imágenes estructurales, la otra índole de información que se requirió siempre de las imágenes diagnósticas, es la funcional. Los estudios de Medicina Nuclear fueron en general más aptos para proveer dicha información. Al basar la producción de la imagen en la interacción de un radiofármaco con una célula viva, siempre los datos obtenidos estuvieron más cerca de aludir a la función. Para referir a

<sup>6</sup> Montangie L, Sanz V, Illanes L. Imágenes en Medicina Nuclear. 1a edición. La Plata: Universidad Nacional de La Plata; La Plata: EDULP, 2019.

<sup>7</sup> Instituto de efectividad clínica y sanitaria. Tomografía por emisión de positrones en el seguimiento rutinario de neoplasias seleccionadas. Informe integrador de evaluación de tecnologías sanitarias n° 018. Documento Técnico junio. Buenos Aires, 2018



un ejemplo comentado más arriba, elijamos un ganglio infiltrado por una metástasis; si la neoplasia es pequeña, esa estructura podría manifestar un tamaño dentro de los límites normales, y una TAC lo declarará sano; pero si concentra un radiofármaco que marque lo hipermetabólico, aparecerá acertadamente como patológico en un estudio de Medicina Nuclear. La denominación de funcional fue paulatinamente siendo sustituida por la de molecular. No son necesariamente sinónimos, y la idea de molecular alude al proceso inicial que genera la imagen, mientras que funcional, es una referencia al tipo de datos que pretende obtenerse.

PET significa Tomografía por Emisión de Positrones y es una técnica de medicina nuclear en la cual se emplean radiofármacos con emisores de positrones que permiten obtener imágenes bioquímico-metabólicas del cuerpo humano. El PET/CT permite obtener imágenes multimodales que combinan información anatómica y metabólica y permiten realizar un diagnóstico más seguro de un tumor o de las metástasis locales o a distancia en un órgano o tejido. Otros equipos multimodales combinan las imágenes metabólicas con la resonancia magnética nuclear. Para ello, se administra una molécula marcada con un radioisótopo y se obtienen imágenes de su distribución espacial en el organismo.

La 2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG) es el radiotrazador más utilizado en las aplicaciones oncológicas. La detección tumoral se basa en el hipermetabolismo de las células que componen el tumor. Las lesiones malignas tienen un incremento en la actividad metabólica al compararlas con tejidos normales, presentando mayor captación de 18F-FDG. Este trazador es captado y luego fosforilado, pero a diferencia de la glucosa no es metabolizada por la vía glucolítica quedando atrapado en la célula. La capacidad de la PET para caracterizar un tumor como maligno depende del grado de captación del radiotrazador, el cual se puede cuantificar a través del índice de captación estandarizado promedio de glucosa (SUV, del inglés Standardized Uptake Values) permitiendo una evaluación objetiva de la intensidad de la captación. La sensibilidad para la detección de la radiación emitida depende del tamaño del nódulo y de su avidéz por la 18F-FDG, estando limitada en aquellas lesiones menores a 8-10 mm y en tumores que sean histológicamente bien diferenciados, hipocelulares o con escasa actividad mitótica. 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).

La realización de la PET se inicia cuando el radiotrazador se inyecta por vía intravenosa en forma de bolo. Hasta la fecha no se han descrito reacciones adversas importantes por la inyección intravenosa de la 18F-FDG. El radiotrazador no tiene acciones farmacológicas innatas. La dosis de radiación a la cual es sometido el paciente en una exploración con PET es de alrededor de 8 milisieverts (mSv). La dosis del componente TC varía, pero la mayoría de los centros utiliza un protocolo sin contraste "de dosis baja", que añade alrededor de 4 mSv. La dosis total de 12 mSv es similar a una tomografía computarizada de diagnóstico de la misma región del cuerpo.

La escasa información anatómica de la PET limita la localización precisa de los focos de captación. Los nuevos equipos fusionan la PET con Tomografía Computada (TC) (PET-TC), obteniendo así imágenes con información anatómica y funcional. Si bien los estudios comparativos entre PET y PET/CT son escasos, hay consenso en extrapolar los hallazgos de PET a PET/CT, convirtiéndose en la actualidad prácticamente en la nueva técnica estándar, especialmente en los países desarrollados.

El 18F-FDG es un análogo de glucosa que se acumula en los leucocitos, que a su vez se acumulan en el sitio de la infección. La molécula de 18F-FDG se acumula rápidamente incluso en áreas mal perfundidas debido a su pequeño tamaño, en algunos casos se han descrito algunas desventajas como su alto costo, la detección de falsos positivos, baja disponibilidad y la exposición a la radiación.

## 1.2. Descripción de la tecnología de interés<sup>8</sup>

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada  
Fluor 18 Fluorodexosiglucosa (F18-FDG) 3000 MBq/MI Inyectable  
Código ATC: V09IX04

1.2.2. Farmacodinamia<sup>9</sup>

### Mecanismo de acción

La inyección de fludesoxiglucosa F 18 se distribuye rápidamente a todos los órganos del cuerpo después de la administración intravenosa. Después de la eliminación de fondo de la inyección de fludesoxiglucosa F 18, la imagen PET óptima generalmente se logra entre 30 y 40 minutos después de la administración. En el cáncer, las células generalmente se caracterizan por un mayor metabolismo de la glucosa debido en parte a un aumento en la actividad de los transportadores de glucosa, una mayor tasa de actividad de fosforilación, una reducción de la actividad de la fosfatasa o una alteración dinámica en el equilibrio entre todos estos procesos. Sin embargo, el metabolismo de la glucosa del cáncer reflejado por la acumulación de fludesoxiglucosa F 18 muestra una variabilidad considerable. Según el tipo de tumor, el estadio y la ubicación, la acumulación de fludesoxiglucosa F 18 puede aumentar, normalizarse o disminuir. Además, las células inflamatorias pueden tener la misma variabilidad de captación de fludesoxiglucosa F 18.

En condiciones isquémicas, la oxidación de ácidos grasos libres disminuye, la glucosa exógena se convierte en el sustrato miocárdico preferido, se estimula la glucólisis y la glucosa captada por el miocito se metaboliza inmediatamente en lugar de convertirse en glucógeno. En estas condiciones, la fludesoxiglucosa F 18 fosforilada se acumula en el miocito y puede detectarse con imágenes PET. Normalmente, el cerebro depende del metabolismo anaeróbico. En la epilepsia, el metabolismo de la glucosa varía. Generalmente, durante una convulsión aumenta el metabolismo de la glucosa.

1.2.3. Farmacocinética<sup>10, 11</sup>

### Absorción:

La inyección de fludesoxiglucosa F 18 se distribuye rápidamente a todos los órganos del cuerpo después de la administración intravenosa.

<sup>8</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso febrero 2022.

<sup>9</sup> DrugBank. Fludesoxiglucosa (18F). Accesion Number DB00175. [Internet]. [actualizado 03 Nov 2021, citado 10 febrero del 2022]. Disponible en : <https://go.drugbank.com/drugs/DB09502>

<sup>10</sup> DrugBank. Fludesoxiglucosa (18F). Accesion Number DB00175. [Internet]. [actualizado 03 Nov 2021, citado 10 de febrero del 2022]. Disponible en : <https://go.drugbank.com/drugs/DB09502>

<sup>11</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica fluorscan 3000 MBq/ml solución inyectable [Internet]. [actualizado May 2021, , citado 10 de febrero del 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68293/FT\\_68293.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68293/FT_68293.html)

### Distribución:

La fludesoxiglucosa F 18 se transporta al interior de las células y se fosforila a [18F]-FDG-6-fosfato a una velocidad proporcional a la velocidad de utilización de glucosa dentro de ese tejido. Se supone que la biodistribución y el metabolismo de C1DG son similares a los de la fludesoxiglucosa F 18 y se espera que den lugar a la formación intracelular de 2-desoxi-2-cloro-6-fosfo-D-glucosa (C1DG-6-fosfato) y 2-desoxi -2-cloro-6-fosfo-D-manosa (CIDM-6-fosfato).

### Metabolismo:

La [18F]-FDG-6-fosfato presumiblemente se metaboliza a 2-desoxi-2-[18F] fluoro-6-fosfo-Dmanosa ([18F]FDM-6-fosfato). La inyección de fludesoxiglucosa F 18 puede contener varias impurezas (p. ej., 2-desoxi-2-cloro-D-glucosa (CIDG)). Los compuestos de desoxiglucosa fosforilados se desfosforilan y los compuestos resultantes (FDG, FDM, C1DG y CIDM) probablemente abandonan las células por difusión pasiva.

Vida media: 10 a 13 minutos.

### Toxicidad:

No se han informado sobredosis de fludesoxiglucosa F 18 inyectable.

### Eliminación:

La eliminación de la fludesoxiglucosa (18F) es principalmente renal, con excreción del 20 % de la actividad en orina durante las 2 horas después de la inyección.

La unión al parénquima renal es débil pero, debido a la eliminación renal de la fludesoxiglucosa (18F), la totalidad del aparato urinario, especialmente la vejiga, muestra una actividad notoria.

## 1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	FDA <sup>12</sup>	EMA <sup>13</sup>
<b>FLUOR 18</b> <b>Fluorodexosi</b> <b>Glucosa</b> <b>(F18-FDG)</b> <b>3000 MBq/mL</b> <b>Solución</b> <b>Inyectable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La inyección de fludesoxiglucosa F 18 está indicada en la tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluación del metabolismo anormal de la glucosa para ayudar en la evaluación de malignidad en pacientes con anomalías conocidas o sospechadas encontradas por otras modalidades de prueba, o en pacientes con una diagnósticos existentes de cáncer.</li> <li>La inyección de fludesoxiglucosa F 18 está indicada en la tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción ventricular izquierda, cuando se usa junto con imágenes de perfusión miocárdica, para la identificación de miocardio ventricular izquierdo con metabolismo de la glucosa y pérdida reversible de la función sistólica.</li> <li>La inyección de fludesoxiglucosa F 18 está indicada en la tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes para la identificación de regiones de metabolismo anormal de la glucosa asociadas con focos de ataques de epilepsia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En oncología para ayudar a detectar la ubicación de los tumores, ya que las células cancerosas usan mucha energía y absorberán más fluorodesoxiglucosa que las células no cancerosas.</li> <li>En cardiología para ayudar a localizar las zonas del corazón que no están captando tanta glucosa como la prevista debido a la isquemia (reducción del riego sanguíneo).</li> <li>En neurología para detectar zonas específicas del cerebro de los pacientes epilépticos antes de una intervención quirúrgica.</li> <li>Para localizar las partes del organismo en las que existe un número anormalmente elevado de glóbulos blancos (como los focos profundos de infección o inflamación).</li> </ul>

<sup>12</sup> FDA uses. NDA 21-870: FDG F 18 Injection. [actualizado 02 Nov 2021, , citado 10 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021870>

<sup>13</sup> European Medicines Agency (EMA). Gluscan 500. [Internet]. [actualizado 02 Junio 2009, , citado 10 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gluscan-500>

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó un registro sanitario no vigente.<sup>14</sup>

### 1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Fluor 18 Fluorodexosiglucosa (F18-FDG) Solución Inyectable. No se encuentra incluido en el Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS<sup>15</sup>

### 1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

FLUOR 18 FLUORODEXOSIGLUCOSA (F18-FDG) Solución Inyectable. inyectable, no se encuentra incluido en el PNUME.<sup>16</sup>

## 2. PREGUNTA CLINICA

En pacientes con diagnóstico oncológico en quien se requiera hacer evaluación diagnóstica y seguimiento metabólico a través del PET/CT, ¿el uso de Fluor-18-FDG es eficaz y seguro?

### Formulación PICO:

<b>Población</b>	Todo tipo de paciente con diagnóstico oncológico en el que se requiera hacer evaluación diagnóstica y seguimiento metabólico. A través del PET/CT
<b>Intervención</b>	Fluor-18-FDG.
<b>Comparador</b>	No hay comparador.
<b>Outcome (Desenlace)</b>	- Sensibilidad y Especificidad evaluado por interpretación de imágenes PETCT. - Confirmación diagnóstica, estadiaje, evolución de patología oncológica y respuesta al tratamiento.

## 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

### 3.1. Estrategia de búsqueda

#### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>17</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS).
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

<sup>14</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Febrero 2021

<sup>15</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [Fecha de consulta: , citado 10 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

<sup>16</sup> Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.

<sup>17</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

#### **Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1

### **3.2. Criterios de inclusión**

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones.

### **3.3. Criterios de exclusión**

- Duplicidad de estudios.
- Revisiones narrativas.
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia.

### **3.4. Estudios identificados y seleccionados**

#### Sumarios

- DYNAMED. F18 PET/CT en: Cáncer de mama metastásico. Masas mediastínicas. Diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón.
- UPTODATE. Estudios por imagen en melanoma. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y estadificación del cáncer de esófago. Resumen, estudio y estadificación del cáncer de cabeza y cuello.

#### Guías de práctica clínica

Se encontraron 3 guías de práctica clínica.

- Asociación Australiana de Cáncer y Directrices de Nueva Zelanda.
- Informe de buenas prácticas de la Asociación Canadiense de Urología.
- Recomendación del EANM/SNMMI/ESTRO para el uso de FDG PET/CT.

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Un informe del IETSI-PERÚ.

#### Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

Tres revisiones sistemáticas.

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Dos ensayos controlados aleatorizados (ECA).

## 4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

### 4.1 SUMARIOS

#### **DYNAMED - Cáncer de mama metastásico<sup>18</sup>**

Tomografía por emisión de positrones (PET) y PET/CT

- Las recomendaciones para PET y PET/CT de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) ; el diagnóstico por imágenes en el cáncer de mama metastásico o recurrente puede incluir PET o PET/CT cuando los estudios estándar son equívocos o sospechosos.
- La PET con fluoruro de sodio (NaF-PET) y NaF-PET/CT pueden ser útiles para detectar la actividad osteoblástica asociada con la metástasis ósea y se informa que tienen una alta sensibilidad para las lesiones óseas escleróticas y líticas, ya que la FDG-PET puede dar resultados falsos negativos si el hueso las metástasis solo tienen apariencia esclerótica.
- FDG-PET y FDG-PET/CT utilizan el aumento del metabolismo de la glucosa en las células tumorales para detectar el cáncer.
  - La sensibilidad aumenta con un mayor metabolismo de la glucosa, también asociado con la agresividad del tumor.
  - Pueden producirse falsos negativos.

#### **Masas Mediastínicas<sup>19</sup>**

Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con flúor-18 fluorodesoxiglucosa (18 F-FDG-PET/CT)

- De utilidad en el diagnóstico diferencial poco clara, con potencial de resultados falsos negativos y falsos positivos.
- Puede ser útil para distinguir entre masas benignas y malignas.
  - Las neoplasias malignas pueden tener un valor máximo de captación estandarizado (SUV máx.) de FDG más alto, pero algunas enfermedades benignas (como la hiperplasia tímica y la mediastinitis fibrosante y otras inflamaciones) pueden tener un SUV máx. alto que no se puede distinguir de las neoplasias malignas.
  - Los hallazgos de SUV máx. pueden requerir otra información para respaldar el diagnóstico, que incluye
    - Focalidad de la captación de FDG
    - Hallazgos de la TC multidetector
    - presentaciones clínicas
    - confirmación histológica

<sup>18</sup> Dyna Med [Internet]. Ipswich (MA): Servicios de información de EBSCO. 1995 - . Registro No. T1546612537214, Metastatic Breast Cancer; [actualizado el 30 de diciembre de 2020, citado el 11 de febrero del 2022]. Disponible en <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN~ T1546612537214>.

<sup>19</sup>Dyna Med [Internet]. Ipswich (MA): Servicios de información de EBSCO. 1995 - . Registro No. T1614197879994, Mediastinal Masses; [actualizado el 26 de abril de 2021] citado el 11 de febrero del 2022]. Disponible en <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN~ T1614197879994>.

- De Utilidad poco clara en la estadificación de neoplasias epiteliales tímicas, como distinguir timomas y carcinomas tímicos de bajo y alto riesgo.
- Es posible que no pueda diferenciar las neoplasias epiteliales tímicas de alto riesgo, los linfomas, los paragangliomas y las neoplasias de células germinales no seminomatosas entre sí, debido a valores similares de SUV máx.
- Puede ser útil para predecir la respuesta de la terapia neoadyuvante para tumores malignos.

## Diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón de células pequeñas<sup>20</sup>

### Tomografía por emisión de positrones (PET) y PET/CT

- Recomendaciones para FDG-PET
  - FDG-PET es opcional para la enfermedad en etapa limitada ( categoría 2A de la NCCN ; grado 2C de la ACCP ; grado C de la ESMO, nivel II ); confirmar patológicamente cualquier hallazgo que modifique el tratamiento ( ESMO Grado C, Nivel II )
  - si la enfermedad en estadio clínico I está considerando la cirugía definitiva, el American College of Chest Physicians (ACCP) recomienda realizar una TEP además de una TC de la cabeza o una resonancia magnética nuclear (RMN) (si no se ha realizado previamente), o una TC abdominal más gammagrafía ósea ( ACCP Grado 1B )
  - si no se detectan metástasis en la TC, considere FDG-PET/TC o gammagrafía ósea ( ESMO Grado B, Nivel V )
  - PET/CT es opcional si la enfermedad en etapa extensa ya está confirmada
  - realizar PET-CT para ayudar a determinar la delineación del volumen de radiación ( ESMO Grado A, Nivel III )
- Precisión diagnóstica de PET y PET/CT
  - Se informó que la adición de PET mejoró la precisión de la estadificación y se informó que la combinación de PET/CT era más precisa que la PET sola
  - Se informa que la PET/TC es más precisa que la TC sola para detectar la mayoría de las enfermedades metastásicas, excepto las metástasis cerebrales, donde se informa que la PET/TC es menos precisa que la TC o la RM

### UPTODATE - Estudios por imagen en melanoma<sup>21</sup>

Técnicas de medicina nuclear: los detalles anatómicos proporcionados por la TC y la RM se complementan con la información fisiológica proporcionada por los estudios de medicina nuclear, incluida la PET/TC para la estadificación y la respuesta posterior a la terapia, así como la linfogammagrafía para la localización del ganglio linfático centinela. Otras modalidades de medicina nuclear, como gammagrafías con galio y gammagrafías óseas, se utilizaron en el pasado para detectar enfermedades ocultas; sin embargo, la PET/TC con FDG (fluorodesoxiglucosa) ha reemplazado casi por completo a estas técnicas.

<sup>20</sup> Dyna Med [Internet]. Ipswich (MA): Servicios de información de EBSCO. 1995 -. Registro No. T917245 , Small Cell Lung Cancer Diagnosis and Staging; [actualizado el 30 de noviembre de 2018 , Citado el 11 de febrero del 2022 ]. Disponible en <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~ T917245>

<sup>21</sup> UpToDate [Internet]. Topic 7625 Version 30.0, Imaging studies in melanoma; [actualizado el 14 de mayo 2020, Citado el 11 de febrero del 2022]. Disponible en <https://www.uptodate.com/>

PET y PET/CT: FDG PET/CT combina la información de imágenes anatómicas de la TC con la información fisiológica que se deriva de las diferencias metabólicas entre el tumor y el tejido normal. FDG PET/CT es una modalidad preferida para definir la carga corporal total de metástasis, así como para proporcionar más información sobre sitios específicos de metástasis, como el pulmón, el mediastino y el abdomen.

Sensibilidad y especificidad: en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, la TEP/TC es al menos tan sensible y más específica que las modalidades de imágenes anatómicas como la TC y la RM para la detección de la enfermedad metastásica. La sensibilidad es más alta (90 por ciento o mejor) para las metástasis que tienen más de 1 cm de diámetro, pero los depósitos tumorales tan pequeños como 0,6 cm se pueden ver de manera confiable en áreas de baja actividad de fondo, como los pulmones.

La especificidad notificada para la PET oscila entre el 43 y el 97 % y un estudio sugiere una tasa de falsos positivos de hasta el 53 %. Los resultados falsos positivos pueden deberse a inflamación (cirugía reciente, infección, enfermedad granulomatosa), captación en el músculo esquelético, grasa parda o miocardio, respuesta inmunitaria, actividad normal en el sistema colector intestinal y urinario, o artefactos de atenuación. Se observan falsos negativos con la estimulación de la médula ósea y en los ganglios adyacentes a la captación de grasa parda. La concentración intestinal normal del trazador puede oscurecer las metástasis intestinales. La especificidad de la PET (ausencia de falsos positivos) ha mejorado sustancialmente con la adición de la TC a la PET (PET/CT). Desde el desarrollo de los escáneres PET/CT, los escáneres solo PET prácticamente han desaparecido, aunque gran parte de la literatura inicial sobre PET se basa en máquinas de imágenes solo PET.

Enfoque técnico: la glucosa marcada con el emisor de positrones flúor-18 (fluorodesoxiglucosa [FDG]) se absorbe y se metaboliza inicialmente en las células de manera similar a la glucosa. Sin embargo, una vez que es fosforilado por la hexoquinasa a FDG-6-fosfato, no puede progresar más a través de las vías metabólicas y queda atrapado dentro de la célula. Las mayores demandas metabólicas de muchos tejidos neoplásicos y el aumento del número de puertas de enlace de transporte pasivo de glucosa en la membrana celular facilitan la concentración de FDG en tejidos neoplásicos como el melanoma.

## 4.2 Guías de Práctica Clínica

### **Orientación para el manejo del cáncer de mama temprano: recomendaciones y puntos prácticos de la Asociación Australiana de Cáncer y Directrices de Nueva Zelanda**<sup>22</sup>

Para pacientes con una lesión mamaria donde los resultados de diagnóstico por imágenes convencionales (mamografía o tomosíntesis y ultrasonido) no son concluyentes pero sospechosos para la presencia de cáncer de mama y no ha sido posible la biopsia, considerar el uso de contraste mamografía o resonancia magnética nuclear (RMN).

Para pacientes con cáncer de mama donde existe una discrepancia entre la evaluación clínica y diagnóstico por imagen convencional (mamografía o tomosíntesis y ecografía), o existe es una discrepancia en las imágenes convencionales, considere el uso de

<sup>22</sup> Cancer Australia, 2020. Guidance for the management of early breast cancer: Recommendations and practice points, Cancer Australia, Surry Hills, NSW. [Citado el 14 de febrero del 2022]. website: [canceraustralia.gov.au](http://canceraustralia.gov.au).

imágenes por resonancia magnética (MRI) si se espera que los resultados de esta imagen que alteren la planificación del tratamiento.

Considere la posibilidad de obtener imágenes con imágenes de resonancia magnética (IRM) o espectro mejorado de contraste Mamografía (CESM) (donde esté disponible) para pacientes con cáncer de mama lobulillar.

Para pacientes que se consideran aptos para el tratamiento activo y en quienes la estadificación de cáncer de mama avanzado localmente se requiere (etapa III) o hay un alto índice de sospecha cáncer de mama metastásico, considere el uso de tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-FDG.

**Informe de buenas prácticas de la Asociación Canadiense de Urología: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA PET/CT) y PET/resonancia magnética (RM) en el cáncer de próstata<sup>23</sup>**

El protocolo de adquisición para PET/CT y PET/ MR es similar. La dosis inyectada sugerida y el tiempo de absorción para los radiofármacos de PET dirigidos a PSMA de uso común se dan en la Tabla 1. Después del marcador específico tiempo de captación, el paciente se coloca en decúbito supino sobre la imagen mesa, de manera óptima con los brazos arriba. La cobertura de imagen de rutina es desde la parte superior del cráneo hasta la mitad de los muslos. Por lo general, se obtienen las posiciones de la cama, en función de la altura del paciente (2-3 min/posición de cama). El método de corrección de la atenuación depende de la plataforma de imágenes utilizada. Para TEP/TC.

Los mapas de corrección de atenuación se generan a partir de datos de TC. Para PET/MR, los métodos de corrección de atenuación más extendidos son mapas de corrección de atenuación basados en MRI generados a partir de una secuencia de eco de gradiente Dixon de dos puntos para todo el campo escaneado.

La administración de Lasix IV (10–40 mg) antes de las imágenes pueden ser útiles para disminuir la actividad de la vejiga (que puede oscurecer la captación en la próstata o el lecho) y ureteral actividad (un imitador potencial de la adenopatía) para agentes con aclaramiento urinario primario, como 18F-DCFPyL.

**Table 1. Suggested injected dose of common PSMA tracers and optimal uptake time**

Tracer	Injected dose*	Uptake time (min)
<sup>68</sup> Ga-PSMA-11 <sup>1</sup>	150±25 MBq	60–90
<sup>18</sup> F-DCFPyL <sup>2</sup>	300±60 MBq	60–120
<sup>18</sup> F-PSMA-1007 <sup>3</sup>	300±60 MBq	60–120

\*Calculated for 75 kg man: 4±0.8 MBq/kg for <sup>18</sup>F F-DCFPyL and <sup>18</sup>F-PSMA-1007 and 2±0.33 MBq/kg for <sup>68</sup>Ga -PSMA-11; and 5±1 MBq/kg for <sup>18</sup>F-FDG. These values can be adjusted according to body weight. PSMA: prostate-specific membrane antigen.

<sup>23</sup> Shayegan B, Zukotynski K, BénardF, et al. Canadian Urological Association best practice report: Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography (PSMA PET/CT) and PET/magnetic resonance (MR) in prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2021;15(6):162-72. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.7268>

## Recomendaciones prácticas conjuntas EANM / SNMMI / ESTRO para el uso de 2-[18F] FDG PET/CT Planificación del tratamiento con radiación de haz externo en el cáncer de pulmón V1.0<sup>24</sup>

### EL PAPEL DE LA PET/TC EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

Un sistema PET/CT es un dispositivo de imagen integrado, capaz de adquirir tanto PET como CT scans.

Las imágenes PET y CT reconstruidas se co-registran espacialmente con la salvedad de que la CT se adquiere muy rápidamente, mientras que la PET generalmente se adquiere en múltiples pasos durante una serie de minutos. La fusión PET/CT es la visualización simultánea de imágenes CT y PET co-registradas.

El componente CT de una exploración PET/CT se puede adquirir con parámetros variables (p. ej., mAs, kVp, tono, con o sin contraste) para adaptarse a la necesidad clínica o de acuerdo con los protocolos locales y regulaciones, por ejemplo, usando una tomografía computarizada de baja dosis y baja resolución solo para atenuación corrección y localización anatómica; o una TC de mayor dosis y mayor resolución si es mayor se requiere detalle anatómico.

2-[18F]FDG PET/CT es una modalidad de imagen estándar para estadificación, selección para RT curativa, definición y delimitación del volumen objetivo en la fase de planificación de RT, y detección de residuos o enfermedad recurrente. 2-[18F]FDG PET/CT también se puede utilizar para la evaluación de la respuesta al tratamiento, y es el predictor más fuerte e independiente de la sobrevida global después de la RT.

### PET/TC CON 18F FDG PARA LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

La PET/TC con 18F FDG se usa ampliamente en la estadificación del cáncer de pulmón porque 18F FDG se toma con avidézpor el tumor primario, los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia. En un prospectivo multicéntrico ensayo 2- [PET/TC con 18F]FDG cambió las estrategias de manejo en aproximadamente el 72 % de los casos. Desde que 2-[18F]FDG PET/CT tiene mayor precisión de estadificación que la TC sola, puede reducir la asistencia sanitaria costos al evitar RT o cirugías innecesarias, lo que permite una mejor selección de pacientes susceptibles de intención de tratamiento curativo y reducción de la toxicidad.

Con respecto a NSCLC, integrado 2-[18F]FDG PET/CT proporciona los mejores medios no invasivos para la estadificación y es más preciso y rentable que los enfoques que no son PET/CT.

La sensibilidad y la especificidad para detectar la afectación de los ganglios linfáticos mediastínicos en la TC se notifican como 50–70% y 65–85%, respectivamente, mientras que los valores correspondientes en 2-[18F]FDG PET/TAC son 75-85% y 85-90% [29,30]. En un estudio de 167 pacientes con NSCLC aparente en estadio I-III por imagenología convencional, la PET detectó metástasis con mayor frecuencia a partir del estadio I (7,5%)

<sup>24</sup> Vaz, SC, Adam, JA, Delgado Bolton, RC et al. Recomendaciones prácticas conjuntas EANM/SNMMI/ESTRO para el uso de 2-[18 F]FDG PET/CT planificación del tratamiento con radiación de haz externo en el cáncer de pulmón V1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2022). <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05624-5>

del estadio II (18 %) al estadio III (24 %,  $p=0,016$ ) [31]. Un prospectivo multicéntrico aleatorizado ensayo verificó que la combinación preoperatoria 2-[18F]FDG PET/CT con un estudio convencional evitó la cirugía torácica innecesaria en el 20 % de los pacientes.

La PET/TC con 18F FDG también aumenta la precisión de la estadificación y es superior a la TC sola.

Una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2019 (que incluye 6 estudios y 277

pacientes), concluyó que el PET/TC con 18F]FDG fue superior a la estadificación convencional, con un porcentaje agrupado de cambios de estadificación (ya sea de enfermedad en etapa limitada a etapa extensa, o viceversa) en el 15% de los pacientes [36]. En otro estudio, 2-[18F]FDG PET/CT eclipsó el 19% de pacientes y redujeron el estadio al 8 % de los pacientes.

Las limitaciones de 2-[18F]FDG PET/CT incluyen:

- Estadificación cerebral subóptima debido a alta captación 2-[18F]FDG en tejido cerebral normal. La resonancia magnética nuclear (RMN) continúa siendo la modalidad principal para detectar metástasis cerebrales.
- Captación en reactivo o granulomatoso ganglios linfáticos y en procesos infecciosos, que generalmente pueden ser reconocidos por lectores experimentados basado en la distribución de anomalías (reconocimiento de patrones) o imágenes de TC.
- Nódulos subcentimétricos, adenocarcinomas mucinosos con una cantidad relativamente pequeña de células y bajo grado los tumores malignos no se detectan lo suficiente.
- La evaluación de la invasión de la pared torácica es subóptima.
- Desenfoco respiratorio que causa un registro erróneo entre los componentes PET y CT, particularmente en las bases pulmonares, que pueden tratarse mediante técnicas de corrección del movimiento respiratorio.

Cuando se encuentran ganglios linfáticos mediastínicos y/o hiliares anormales en la TC y/o PET, endoscopia se recomienda el ultrasonido endobronquial E(B)US sobre la estadificación quirúrgica. Complementada con la aguja guiada por aspiración 2-[18F]FDG PET al mejorar la especificidad general y valor predictivo positivo al 100 %, con una precisión general del 97 %.

Las directrices de la ESMO sobre SCLC también recomiendan excluir los ganglios linfáticos mediastínicos compromiso si un abordaje quirúrgico es una opción para pacientes con estadio limitado.

## 5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### PERU

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI<sup>25</sup> DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 005-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015 uso de radiotrazador de medicina nuclear flúor 18 fluorodexosiglucosa (F18-FDG) en tomografías de emisión de positrones (PET) en oncología.**

<sup>25</sup> INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI. (2015). Uso de radiotrazador de medicina nuclear fluor 18 fluorodexosiglucosa (f18-fdg) en tomografías de emision de positrones (pet) en oncología (DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 005-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015 ed.). ESSALUD.

De acuerdo al IETSI: El informe expone la evaluación del radiotrazador de medicina nuclear Fluor18-Fluorodexosiglucosa (F-18 FDG) en tomografías de emisión de positrones (PET).

Se realiza esta evaluación considerando la necesidad manifestada por el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y del Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen.

Su evaluación, cuantificación e interpretación es realizada por el médico nuclear. La caracterización bioquímica y biológica de los tejidos, ofrece al médico tratante un tipo de información fundamentalmente diferente que la provista por las imágenes anatómicas. En la actualidad, la mayoría de los tomógrafos PET son equipos que combinan dos tecnologías: PET y TC (Tomografía computarizada) en un único dispositivo con el que se generan simultáneamente imágenes funcionales y anatómicas de los órganos en estudio

Para la medición de la captación del radiotrazador y de la actividad metabólica tumoral correspondiente, se utiliza el SUV (Standardized Uptake Value o valor de captación estándar), que se define como el cociente entre la captación de FDG en la lesión y la captación media en el resto del organismo.

El informe cita a la Administración de Medicamentos y Drogas (FDA) del año 1999 (última actualización en el 2010): La evidencia de mejor calidad encontrada fue esta revisión de 18F Fluoro-2-Deoxyglucosa (18-FDG) como agente de diagnóstico de imágenes PET en la evaluación de malignidad de la Administración de Medicamentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés), la cual aprobó su uso como radiofármaco en las áreas de oncología, cardiología y neurología

En relación a las guías de práctica clínica, según la Guía MUFACE PET-TC indica que el uso del radiotrazador está recomendado para uso diagnóstico en los casos de: Tumores de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, sarcomas, tumores primarios de SMC.

No está recomendado para el diagnóstico de: Cáncer de cérvix, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de estómago, hepatocarcinoma, linfoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón, tumores de tiroides, cáncer de vejiga.

Recomendado para los casos de re-estadificación del cáncer: Tumores de cabeza y cuello, cáncer de cérvix, cáncer colorrectal, linfomas, cáncer de mama, melanoma, cáncer de ovario. Además estaría propuesto en la mayoría de casos de recidiva.

Por lo cual el informe también cita. La Guía de la Sociedad Nuclear de Medicina (SNM) publicada en el 2006, generó pautas para el procedimiento de imágenes PET-CT y las respectivas indicaciones de uso del radiotrazador F-18 FDG. Se menciona que las imágenes F-18 FDG no son igualmente efectivas para su aplicación en todas las malignidades oncológicas, por lo que existen otros radiotrazadores de mayor efectividad. Sin embargo la mayoría de estos radiotrazadores no han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés).

A la fecha de elaboración del informe, el IETSI no encontró revisiones sistemáticas.

En relación a los estudios primarios, resalta su uso favorable en los casos de nódulo pulmonar solitario, estudio realizado por Lowe et al. 1998 y el uso en los casos de

linfoma de Hodgkins y no hodgkins, estudio realizado por Carr et al. 1998 empleando en ambos casos la técnica 18-FDG PET por vía intravenosa, siendo estos los únicos estudios revisados para su informe.

En sus conclusiones el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, aprueba el uso de F 18 Fluorodexosiglucosa como radiotrazador para la realización de PET-CT en el manejo oncológico según las condiciones especificadas en el Anexo N°1.

#### ANEXO N° 1

**Especificar las condiciones de interés a tener en cuenta en la autorización de expedientes referidos.**

<b>Diagnóstico / condición de salud</b>	<p>Todo tipo de paciente con diagnóstico o presunción diagnóstica oncológica en el que se requiera hacer evaluación diagnóstica y seguimiento oncológico metabólico, debidamente sustentado por el médico nuclear:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación diagnóstica inicial oncológica (diagnóstico y estadaje)</li> <li>- Evaluación de seguimiento oncológico (reestadaje sospecha recurrencia, evaluación de respuesta a tratamiento, seguimiento de enfermedad, planificación de radioterapia).</li> </ul> <p><i>*Los Anexo N° 1, N° 2 y Anexo N° 3 deben ser elaborados por el Servicio de Medicina Nuclear.</i></p>
<b>Grupo Etario</b>	Todos los grupos etarios
<b>Estado general del paciente</b>	Sin limitaciones
<b>Datos clínicos para la solicitud</b>	Solicitud de estudio PET/CT e informe médico firmado por el médico asistente tratante, adjuntando exámenes auxiliares que sustenten el diagnóstico o presunción diagnóstica.
<b>Otros exámenes auxiliares</b>	De acuerdo al diagnóstico o presunción diagnóstica
<b>Resultados a esperar</b>	- Confirmación diagnóstica, estadaje, evolución de patología oncológica y respuesta al tratamiento

## 6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### 6.1 Revisiones Sistemáticas

**Vaarwerk et al. (2021)**<sup>26</sup> Realizaron una revisión sistemática de estudios publicados desde 1966 hasta el 23 de diciembre de 2020 para determinar cuán preciso es el 18 F-FDG-PET/TC para la detección de metástasis óseas, pulmonares y compromiso de los ganglios linfáticos en pacientes con RMS recién diagnosticado. Teniendo en cuenta que el rhabdomyosarcoma (RMS) es el sarcoma de tejido blando pediátrico más común y puede surgir en todo el cuerpo.

<sup>26</sup> Vaarwerk B, Breunis WB, Haveman LM, de Keizer B, Jehanno N, Borgwardt L, van Rijn RR, van den Berg H, Cohen JF, van Dalen EC, Merks JHM. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) computed tomography (CT) for the detection of bone, lung, and lymph node metastases in rhabdomyosarcoma Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2021, Número 11. Art. N°: CD012325. DOI: 10.1002/14651858.CD012325.pub2. Consultado el 15 de febrero de 2022.

El empleo de la tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodesoxiglucosa es una técnica de imagen molecular que utiliza el aumento de la glucólisis de las células cancerosas para visualizar tanto la información estructural como la actividad metabólica.

#### Resultados principales:

- Las búsquedas en la base de datos electrónica identificaron un total de 2403 registros.
- Dos estudios cumplieron con los criterios de inclusión. La precisión diagnóstica de la 18 F-FDG-PET/TC se informó en ambos estudios, que incluyeron un total de 36 participantes. Todos los participantes incluidos se sometieron a una 18F-FDG-PET/TC en el diagnóstico inicial.
- Ambos estudios fueron realizados en Francia en el primer estudio la edad promedio fue de 8,7 años con 23 casos. En el siguiente estudio la edad promedio fue de 9,6 años con 13 casos.
- La sensibilidad (determinada en 7 participantes) y la especificidad (determinada en 29 participantes) de la 18F-FDG-PET/TC para la detección de metástasis óseas fue del 100%.
- No se informó la sensibilidad de la 18F-FDG-PET/TC para la detección de metástasis pulmonares, ya que los datos solo estaban disponibles para dos participantes, uno de los cuales se identificó con metástasis.
- La sensibilidad (determinada en 12 participantes) de la 18F-FDG-PET/TC para la detección del compromiso de los ganglios linfáticos fue del 100%, la especificidad (determinada en 24 participantes) fue del 100%
- Debido al pequeño número de estudios, actualmente no hay pruebas suficientes para determinar de manera confiable la precisión diagnóstica de la 18 F-FDG-PET/TC en la detección de metástasis a distancia.

Por lo descrito concluyen que el empleo de 18F-FDG-PET/CT no puede reemplazar a todas las demás investigaciones de estadificación como prueba de diagnóstico única para las metástasis. Otros estudios que evalúan el valor de la 18F-FDG-PET/TC en la estadificación de pacientes recién diagnosticados con RMS mostrando resultados prometedores. Sin embargo, estos estudios generalmente carecen de un estándar de referencia.

**Tian et al (2017)**<sup>27</sup> Realizaron el meta-análisis donde se incluyeron un total de 22 estudios, que abarcaron 1119 pacientes con cáncer de mama. Estos 22 estudios se publicaron entre 2006 y 2016 y se realizaron principalmente en Europa y Asia.

El objetivo de este meta-análisis fue evaluar la precisión de la PET/TC con 18F-FDG para predecir la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante (NAC) en pacientes con cáncer de mama (CM).

- Con respecto a los estudios incluidos, la sensibilidad de la 18F-FDG PET/CT para predecir la respuesta a la terapia en el cáncer primario osciló del 63% al 100% y especificidad del 38% al 97% debido a la heterogenicidad de los estudios.
- Sobre la base de tablas de contingencia 2 x 2, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (LR+) combinados, el valor predictivo negativo valor predictivo (LR-) y odds ratio de diagnóstico (DOR) área bajo la curva (AUC) para

<sup>27</sup> Tian, F., Shen, G., Deng, Y. et al. The accuracy of 18F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Eur Radiol* 27, 4786–4796 (2017). Citado el 16 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4831-y>

18F FDG PET/CT fueron 81,9 % (76,0–86,6 %), 79,3 % (72,1-85,1%), 3,96 (2,92-5,37), 0,23 (0,17-0,30) y 17,35 respectivamente. Las curvas sROC mostraron un AUC de 0.87.

- El uso de 18F-FDG en la evaluación de cáncer de mama se observa que la captación por los tumores de mama depende del protocolo del fármaco durante la quimioterapia neoadyuvante.
- Los pacientes sometidos a quimioterapia tienden a disminuir el metabolismo por lo que el metabolismo del FDG también se vería disminuido.
- El uso de FDG-PET/CT puede mostrar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante a través de la reducción rápida y significativa de la glucólisis celular inducida por fármacos citotóxicos eficaces.
- La PET/TC con 18F-FDG muestra una precisión moderada en la predicción de la respuesta patológica durante el proceso de quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama primario.

Aunque el estudio comprendía el valor del uso de PET/CT con F18-FDG, los autores también hacen mención de los cuidados que deben tener al emplear el PET/CT en el paciente con enfermedades oncológicas debido a la exposición a radiación frente a la reducción de exposición con el empleo de resonancia magnética.

**Ferrari et al. (2017)**<sup>28</sup> Realizaron una revisión sistemática evaluando PET/TC 18FDG en el manejo de neoplasias malignas pélvicas en pacientes con radio y quimioterapia, centrándose en pacientes con cáncer rectal y cáncer de cuello uterino evaluados entre enero del 2005 y junio del 2016.

Evaluando un total de dieciséis artículos de cáncer rectal y nueve artículos de pacientes con cáncer de cuello uterino en relación al tema y los criterios de revisión.

- Se ha demostrado que la 18F-FDG-PET/TC realizada antes y después de la TRC es una modalidad útil en la estadificación y la evaluación de la respuesta en el cáncer de recto y de cuello uterino.
- El uso de PET/TC como biomarcador predictivo de respuesta tumoral es muy atractivo, pero necesita ser validado en ensayos clínicos prospectivos bien estructurados.
- En el cáncer de recto, la reestadificación precisa puede influir en el tipo de abordaje quirúrgico.
- La variabilidad de la captación de FDG tumoral podría ser una consecuencia de las diferencias en la terapia, en el momento de la evaluación y en la agresividad del tumor.
- La heterogeneidad en el metabolismo de la glucosa se puede observar entre diferentes tipos de tumores y también a través de un mismo tumor, correlacionándose con la actividad proliferativa, el grado histopatológico y las áreas hipóxicas.
- En más de dos tercios de los pacientes que mostraban una remisión aparentemente completa con el 18F FDG-PET/CT, las células tumorales aún estaban presentes en las muestras histológicas.
- El 18F-FDG-PET/CT ha demostrado ser invaluable para evaluar la respuesta al tratamiento con inmunoterapia u otros fármacos en pacientes con tumores del

<sup>28</sup> Ferrari M, Travaini LL, Ciardo D, Garibaldi C, Gilardi L, Glynne-Jones R, Grana CM, Jerezek-Fossa BA, Marvaso G, Ronchi S, Leonardi MC, Orecchia R, Cremonesi M. Interim 18FDG PET/CT during radiochemotherapy in the management of pelvic malignancies: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 May;113:28-42. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.019. Citado 17 de febrero de 2022. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28427517.

estroma gastrointestinal. Sin embargo, en algunos casos, puede ocurrir el llamado fenómeno de la llamarada, que conduce a un aumento en la captación de FDG en las lesiones que responden, inmediatamente después del inicio de la quimioterapia.

- Una de las principales limitaciones de la 18F FDG es la falta de especificidad, no pudiendo distinguir entre proliferación tumoral e inflamación, esta última relacionada con los efectos de la RT.
- El análogo del FDG, la timidina [18F]-3-desoxi-3-fluorotimidina (18F-FLT) se ha desarrollado como un marcador específico de proliferación celular in vivo. Al igual que la timidina, el 18F FLT es fosforilado por la timidina quinasa 1, una enzima citosólica que aumenta cuando las células en proliferación entran en la fase S del ciclo celular.
- Una limitación clara de los estudios analizados es el bajo número de pacientes incluidos en cada uno de los estudios, el diferente momento de la 18F FDG-PET/TC, los diferentes agentes quimioterapéuticos, los diferentes programas de RT y la ausencia de confirmación histopatológica en el cáncer de cuello uterino. El cáncer de cérvix, el papel de la PET/CT aún no está definido de manera unívoca.

En la revisión realizada los autores concuerdan que el uso del 18F-FDG-PET/CT en el diagnóstico del cáncer y la evaluación del avance de las metástasis sigue siendo muy empleado pero encuentran fallas en los estudios con sesgos que no permiten determinar la exactitud del radiotrazador.

## 6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados

**Manoharan et al. (2019)<sup>29</sup>** Investigaron el impacto de la tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) con fludesoxiglucosa F 18 (18 F-FDG) en SCLC, analizaron los datos de un total de 540 pacientes. Con los datos del ensayo CONVERT de fase 3 que asignó aleatoriamente (1:1 mediante el método de minimización).

El ensayo fue revisado en el Reino Unido por el Comité del Servicio Nacional de Ética de la Investigación North West–Greater Manchester Central.

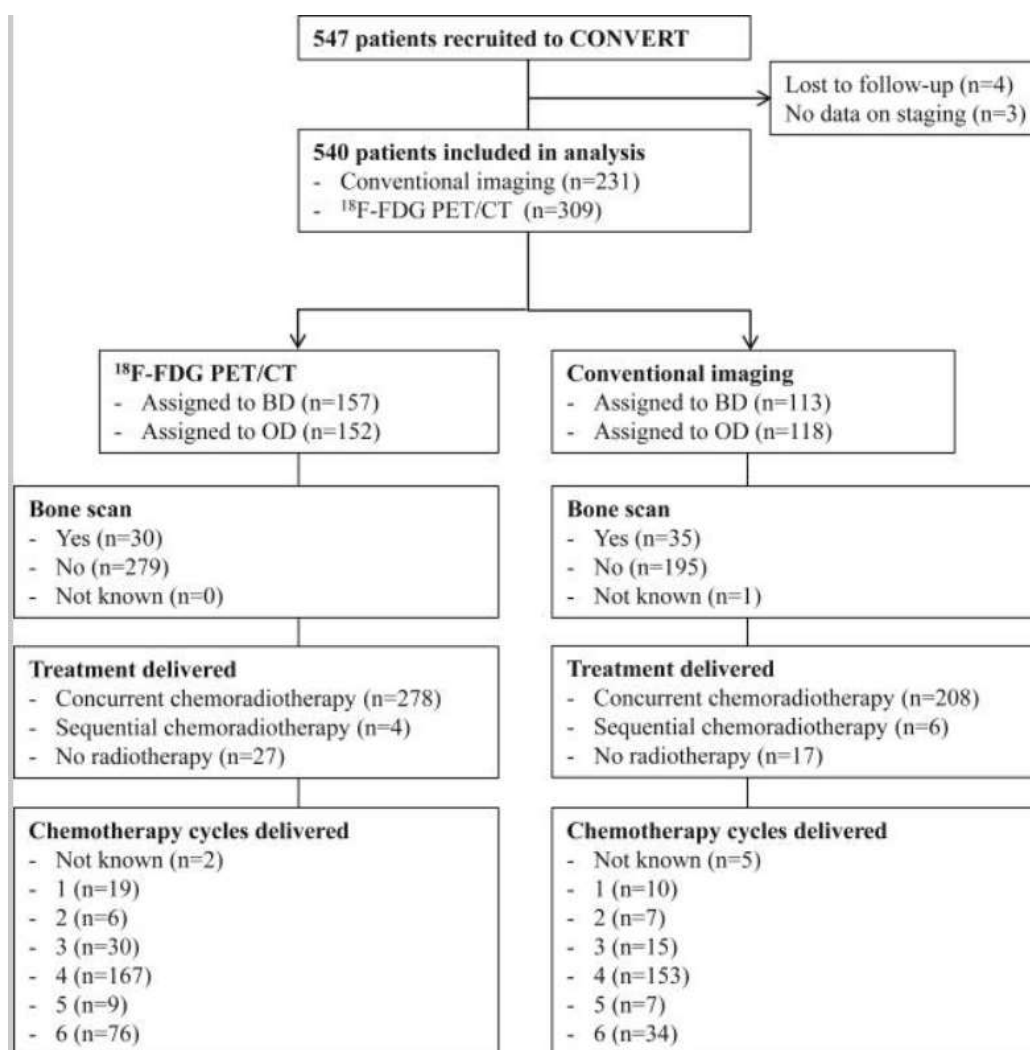
El desenlace primario del ensayo fue la sobrevida global (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa). La sobrevida libre de progresión, es un desenlace secundario predefinido del ensayo, se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia clínica o radiológica de progresión.

### Resultados obtenidos:

Se ordenó una TC de tórax y abdomen con contraste (dentro de las 4 semanas anteriores a la aleatorización) para todos los participantes del ensayo. También se requirieron imágenes cerebrales (CT/MRI). El protocolo del ensayo especificaba que se debía realizar una gammagrafía ósea si existía una indicación clínica específica. La PET/TC con 18 F-FDG estaba permitida según la práctica local, pero no era obligatoria. De los 540 pacientes elegibles, 231 (43%) fueron estadificados con imágenes convencionales (TC de tórax y abdomen e imágenes cerebrales, con o sin gammagrafía

<sup>29</sup> Manoharan P, Salem A, Mistry H, Gornall M, Harden S, Julyan P, Locke I, McAleese J, McMenemin R, Mohammed N, Snee M, Woods S, Westwood T, Faivre-Finn C. 18F-Fludeoxyglucose PET/CT in SCLC: Analysis of the CONVERT Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol*. 2019 Jul;14(7):1296-1305. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.023. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31002954; PMCID: PMC6616906.

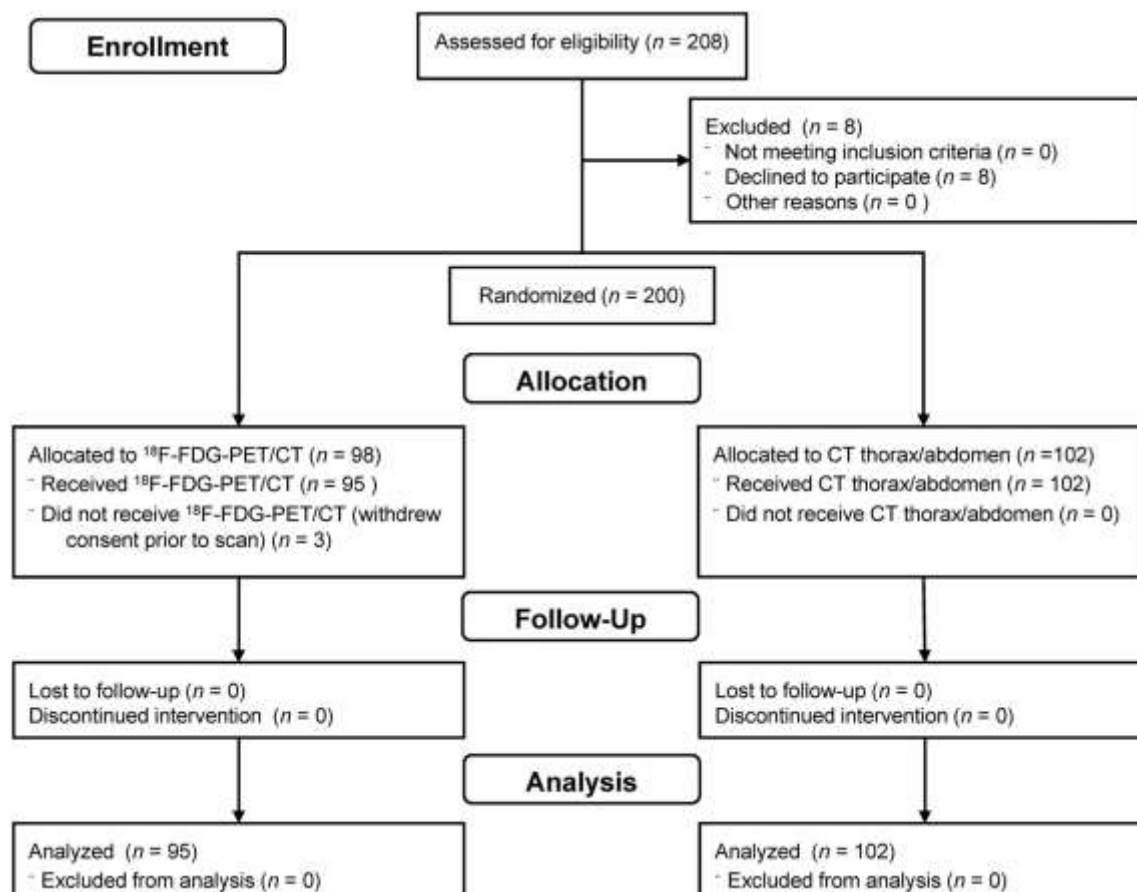
ósea) y 309 (57%) fueron estadificados con 18 F-FDG PET/TC además. Un diagrama CONVERT para los dos grupos de estudio se muestra en Figura 1.



- En comparación con los pacientes que se sometieron a imágenes convencionales (n = 231), los pacientes también estadificados con PET/TC con 18 F-FDG (n = 309) tenían un volumen tumoral bruto más pequeño.
- Los sitios de progresión tumoral en pacientes estadificados con o sin 18 F-FDG PET/TC. También analizaron la sobrevida de los pacientes después de la progresión en los dos grupos. No hubo diferencias significativas en la sobrevida global después de la progresión radiológica en los pacientes estadificados mediante imágenes convencionales.
- Los pacientes estadificados con 18 F-FDG PET/TC recibieron una dosis de radiación de tejido normal (pulmón, corazón y esófago) más baja que los pacientes estadificados mediante imágenes convencionales.
- Las incidencias de toxicidades agudas y tardías relacionadas con la radioterapia no fueron diferentes entre los dos grupos.
- La PET/TC con 18 F-FDG ha surgido como una importante modalidad de estadificación oncológica y ahora está bien establecida en el NSCLC como superior a la TC sola para detectar ganglios linfáticos y metástasis a distancia.
- En el CONVERT, los resultados de sobrevida no fueron significativamente diferentes en los pacientes estadificados con o sin 18 F-FDG PET/TC. Sin

embargo, este análisis no puede respaldar el uso o la omisión de la PET/TC con 18 F-FDG.

**Lebech et al. (2017)**<sup>30</sup> Doscientos pacientes fueron aleatorizados a 18 F-FDG PET/CT o CT como modalidad de imagen de primera línea. Tres pacientes retiraron el consentimiento antes de ser escaneados. Así, un total de 95 pacientes se sometieron a PET/CT con 18 F-FDG, 102 pacientes a TC y 3 pacientes retiraron su consentimiento luego de ser tratados con PET/CT.



La mayoría de los pacientes fueron referidos al Centro de Diagnóstico Ambulatorio (DOC) por un médico general (78%). El diagnóstico de referencia fue sospecha de enfermedad maligna (48%), pérdida de peso (34%), sospecha de infección (2%) u otros síntomas (16%). No se encontraron diferencias en los síntomas en el momento de la remisión entre los pacientes aleatorizados a PET/TC con 18 F-FDG frente a TC.

Para los pacientes evaluados con PET/CT después de que los pacientes ayunaron durante al menos 6 h, se inyectó por vía intravenosa 18 F-FDG (4 MBq/kg; rango, 184-444 MBq), seguido de un período de consumo en reposo medio de 71 min (previsto, 60 min; rango, 57 min). –123 minutos).

<sup>30</sup> Lebech AM, Gaardsting A, Loft A, Graff J, Markova E, Bertelsen AK, Madsen JL, Andersen KF, Benzon EV, Helms M, Mathiesen LR, David KP, Kronborg G, Kjaer A. Whole-Body 18F-FDG PET/CT Is Superior to CT as First-Line Diagnostic Imaging in Patients Referred with Serious Nonspecific Symptoms or Signs of Cancer: A Randomized Prospective Study of 200 Patients. *J Nucl Med.* 2017 Jul;58(7):1058-1064. doi: 10.2967/jnumed.116.175380. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28082437.

La TC diagnóstica se realizó con realce de contraste intravenoso (iomeron, 350 mg/mL; 1,2 mL/kg; velocidad de flujo, 4 mL/s).

### Resultados obtenidos:

- Después de la exploración inicial y una conferencia multidisciplinaria, se encontró que 18 (19 %) de los pacientes aleatorizados a PET/TC con 18 F-FDG tenían probablemente un diagnóstico maligno en comparación con 26 (25 %) en el grupo de pacientes investigados con TC como primera modalidad diagnóstica.
- De 95 exploraciones PET/TC con 18 F-FDG, 15 (16 %) fueron TP, 74 (78 %) fueron verdaderos negativos (TN), 3 (3 %) fueron FP y 3 (3 %) fueron falso negativo (FN) con respecto a la detección de cáncer.
- De las 102 tomografías computarizadas, 14 (14%) fueron TP, 70 (69%) TN, 12 (12%) FP y 6 (6%) FN con respecto a la detección de cáncer.
- En comparación con la TC, la 18 F-FDG PET/TC tuvo una mayor especificidad (96 % frente a 85 %;  $P = 0,028$ ) y una mayor precisión (94 % frente a 82 %;  $P = 0,017$ ). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad (83% vs 70%) o valores predictivos negativos (96% vs 92%).
- El valor predictivo positivo estuvo en el límite significativamente más alto en el grupo de PET/TC con 18 F-FDG que en el grupo de TC (83 % frente a 54 %;  $P = 0,057$ ).
- La estructura de costos exacta en las diferentes instituciones puede influir en el punto de equilibrio económico. Independientemente de los factores económicos, hay costos humanos al recibir un diagnóstico falso de cáncer y, en promedio, de tener una investigación adicional durante 18 días hasta que se demuestre que no tiene cáncer.

El estudio recomienda considerar la implementación de 18 F-FDG PET/CT como la modalidad de imagen de primera línea en lugar de la TC en pacientes con síntomas y signos inespecíficos graves de cáncer. Esto es aplicable en relación al acceso de pruebas diagnósticas teniendo en cuenta que el estudio se realizó en Dinamarca.

## 7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### 7.1 Revisiones sistemáticas

Se realizó la búsqueda en las distintas fuentes de información, las revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos no describen resultados de seguridad en el empleo del F18-FDG.

Sin embargo al realizar la búsqueda en IBM Micromedex<sup>31</sup> se puede encontrar una descripción detallada del medicamento en la cual menciona:

#### PRECAUCIONES:

- Niveles de glucosa en sangre, inadecuadamente controlados; puede resultar en imágenes subóptimas en entornos de oncología y neurología; establecer normoglucemia durante 2 días antes del uso.
- Se han informado reacciones de hipersensibilidad.
- No se ha estudiado la insuficiencia renal; evitar la sobreexposición a la radiación en el sistema de órganos renales y los tejidos adyacentes.

<sup>31</sup>IBMMicromedex. USA [Citado el 21 de febrero del 2022] disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/>

- Producto de la emisión de radiación; el riesgo de cáncer puede aumentar, particularmente en pacientes pediátricos; use la dosis efectiva más pequeña, evite la exposición innecesaria a la radiación y garantice una manipulación segura

## **EFFECTOS ADVERSOS:**

### Efectos cardiovasculares

#### Hipotensión:

La hipotensión transitoria fue experimentada por 4 de 374 pacientes en la base de datos de seguridad de la inyección de fludesoxiglucosa F 18 para la epilepsia.

### Efectos endocrinos/metabólicos

#### Glucosa en sangre anormal:

Se informaron niveles anormales de glucosa en sangre (p. ej., hipoglucemia o hiperglucemia) en 6 de 374 pacientes en la base de datos de seguridad de la inyección de fludesoxiglucosa F 18 para la epilepsia. En los entornos de oncología y neurología, los niveles anormales de glucosa pueden dar como resultado imágenes subóptimas. Por lo tanto, se recomienda monitorear los niveles de glucosa en sangre para asegurar la normoglucemia durante al menos 2 días antes de iniciar la inyección de fludesoxiglucosa F 18.

### Efectos inmunológicos

#### Reacción de hipersensibilidad:

Se informaron reacciones de hipersensibilidad (p. ej., prurito, edema y erupción cutánea) durante la vigilancia posterior a la comercialización de la fludesoxiglucosa F 18.

## **7.2 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)<sup>32</sup>**

El CENAFyT al 16 de febrero del 2022 no tiene registrado ningún reporte de reacción adversa asociada al principio activo Fludesoxiglucosa (F18) en la base de datos nacional de farmacovigilancia.

## **7.3 VigiAccess<sup>33</sup>**

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) no se encontraron registros de reacciones adversas asociados al principio activo Fludesoxiglucosa (F18), sin embargo el CENAFyT al 16 de febrero del 2022 informó que en la base de datos VigiLyze se reportaron 300 casos de reacciones adversas, distribuidos de la siguiente manera<sup>34</sup>:

<sup>32</sup> Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: Feb 2022]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

<sup>33</sup> WHO. Uppsala Monitoring Centre. Fludesoxiglucosa 18F. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 18 Feb 2022]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

Reaction (MedDRA)	Count	Percentage
SOC: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	132	44,0%
SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	89	29,7%
SOC: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	43	14,3%
SOC: Trastornos gastrointestinales	37	12,3%
SOC: Trastornos del sistema nervioso	33	11,0%
SOC: Trastornos del sistema inmunológico	25	8,3%
SOC: Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	23	7,7%
SOC: Exploraciones complementarias	22	7,3%
SOC: Infecciones e infestaciones	20	6,7%
SOC: Trastornos vasculares	19	6,3%
SOC: Trastornos cardíacos	10	3,3%
SOC: Problemas relativos a productos	8	2,7%
SOC: Trastornos oculares	8	2,7%
SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático	7	2,3%
SOC: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	7	2,3%
SOC: Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	5	1,7%
SOC: Trastornos psiquiátricos	5	1,7%
SOC: Trastornos del oído y del laberinto	4	1,3%
SOC: Trastornos del metabolismo y de la nutrición	3	1,0%
SOC: Trastornos hepatobiliares	2	0,7%
SOC: Trastornos renales y urinarios	2	0,7%
SOC: Circunstancias sociales	1	0,3%

Los resultados revisados en VigilYZe indican que un 52.3% de pacientes reportados con reacciones adversas fueron de sexo femenino, el grupo etario más afectado entre los 45 a 64 años seguido por los de 65 a 74 años. El país que más casos reportó fue Francia con un total de 118 casos equivalente al 39.3% seguido de Estados Unidos de América con 47 casos 15.7% a nivel mundial.

El 38.3% 115 casos fueron considerados serios, en relación a estos se reportó: Muertes 17 (5,7%), riesgo de muerte 13 (4,3%), causa o prolonga hospitalización 56 (18,7%), incapacidad 1 (0,3%), otras condiciones de importancia médica 48 (16,0%).

#### 7.4 Eudrovigilancia<sup>34</sup>

En la base de datos EudroVigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta 12 de febrero del 2022 se reportaron 193 casos de sospecha de reacciones adversas para Fludesoxiglucosa F18, divididos de la siguiente forma:

### 8. DATOS DE CONSUMO

El consumo de Fludesoxiglucosa 18F (18F-FDG) reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud durante el año 2021 fue de 422 inyectables y en el mes de diciembre de 291, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud. El consumo del producto en el año 2021 fue registrado por el INEN.

El equipo de Acceso de Medicamentos de DIGEMID informó que en la base de datos del SISMED solo se registra el consumo del producto en los meses de noviembre y diciembre del año 2021 en los últimos cinco años.

<sup>34</sup> EMA. EudraVigilance. Fludesoxiglucosa. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: 17 Febrero de 2022]. Disponible en: <http://adrreports.eu>

UE	Año	mes	Producto	CONSUMO	STOCK	PRECIO DE ADQUISICION	PRECIO DISTRIBUCION	PRECIO OPERACIÓN
06210	2021	11	FLUDESOXI GLUCOSA 18F (18F-FDG) 3000 MBQ/ML (81 08 MCI/ML) INYECTABLE	131	0	95	95	117,8
06210	2021	12	FLUDESOXI GLUCOSA 18F (18F-FDG) 3000 MBQ/ML (81 08 MCI/ML) INYECTABLE	291	0	95	95	117,8

## 9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos reportados en la página de SISMED.

### Reporte de Precio de Medicamento<sup>35</sup>

Código	Producto Farmacéutico	Establecimiento	2021
			Precio de costo por unidad
42349	FLUDESOXI GLUCOSA 18F (18F-FDG) 3000 MBq/mL (81,08 mCi/mL) INYECTABLE	INEN	S/ 95.00

### Costo tratamiento por paciente al año

Medicamento	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad por mes	Costo tratamiento/mes/paciente S/.	Costo tratamiento/año/paciente S/.
FLUDESOXI GLUCOSA 18F (18F-FDG) 3000 MBq/mL (81,08 mCi/mL) INYECTABLE	UNI DOSIS	95.00	1	S/. 95.00	S/95

## 10. RESUMEN

El Seguro Social de Salud (EsSalud) solicita la inclusión de Fluor-18-FDG inyectable al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el uso en tomografía de emisión de positrones en patologías oncológicas. El N° de casos al año es de 200 según solicitud.

El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo, teniendo uno de los índices más altos de mortalidad con alrededor de diez millones de muertes en 2020 además de ser la segunda causa de muerte en América Latina, el año 2020 se diagnosticaron más de 60000 casos de cáncer en el país con un total de muertes de 33,098 ocupando el tercer lugar de causas de muerte en el Perú. Este se puede presentar como un proceso en varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno, posterior al diagnóstico es necesario evaluar el estadiaje de la enfermedad y posterior al tratamiento se debe realizar un seguimiento y una evaluación rutinaria por la posible aparición de recidivas o metástasis.

La 2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG) es el radiotrazador más utilizado en las aplicaciones oncológicas. La detección tumoral se basa en el hipermetabolismo de las células que componen el tumor. Las lesiones malignas tienen un incremento en la

<sup>35</sup> MINSA. SISMED. Fludesoxiglucosa 18F. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización: 20 Febrero 2022; Fecha de consulta: 21 Feb 2022]. Disponible en: [https://appsalud.minsa.gob.pe/portal\\_sismed/](https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/)

actividad metabólica al compararlas con tejidos normales, presentando mayor captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Se ha determinado que el uso del radiotrazador fludesoxiglucosa ofrece muy buenos resultados sobre todo en los casos de evaluación postratamiento sin embargo este tipo de pruebas se realizan por personal altamente calificado en los centros de diagnóstico que cuenten con PET/CT y aun así pudiendo incluso puede presentarse la posibilidad de presentar casos de falsos positivos en los estudios, asociado a un alto costo de tratamiento y exposición a radiación a los pacientes.

La inyección de fludesoxiglucosa  $^{18}\text{F}$  se distribuye rápidamente a todos los órganos del cuerpo después de la administración intravenosa. En el cáncer, las células generalmente se caracterizan por un mayor metabolismo de la glucosa debido en parte a un aumento en la actividad de los transportadores de glucosa, La fludesoxiglucosa  $^{18}\text{F}$  se transporta al interior de las células y se fosforila a  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-fosfato a una velocidad proporcional a la velocidad de utilización de glucosa dentro de ese tejido. La vida media es de 10 a 13 minutos. La eliminación de la fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ ) es principalmente renal, con excreción del 20 % de la actividad en orina durante las 2 horas después de la inyección.

El uso de FLUOR 18 Fluorodexosiglucosa está aprobado por la FDA para la evaluación y detección de neoplasias malignas, para pacientes con alteraciones cardíacas y arteriosclerosis coronarias, para determinar los focos de ataque de epilepsia. En la EMA está aprobada para la detección de enfermedades oncológicas, en isquemia cardíaca, en la evaluación cerebral de pacientes epilépticos y para detectar focos profundos de infección e inflamación. No se encuentra en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el PNUME.

Los sumarios y guías de práctica clínica revisados describen el uso del FDG 18 vía endovenosa como un medicamento de gran utilidad en PET/CT sobre todo para el diagnóstico de cáncer y la evaluación de metástasis distantes en zonas de difícil visualización, sin embargo en muchos casos menciona la probabilidad de presentar falsos positivos así como la baja difusión en el empleo para la mayoría de casos oncológicos por la disponibilidad y la exposición.

En relación a la evaluación de tecnologías sanitarias, el IETSI aprueba en el 2015 el uso del radiotrazador  $^{18}\text{F}$ -FDG, describiendo en su informe muy poca evidencia clínica, tienen bajos índices de recomendación para el uso en el diagnóstico de la mayoría de cáncer sobre todo en los de mayor prevalencia además no encontraron revisiones sistemáticas.

Se describen tres revisiones sistemáticas. Tian et al (2017) Revisaron un total de 22 estudios, que abarcaron 1119 pacientes con cáncer de mama, entre 2006 y 2016 principalmente de Europa y Asia, evaluando la precisión de la PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG para predecir la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante (NAC) en pacientes con cáncer de mama (CM). Con respecto a los estudios para predecir la respuesta a la terapia en el cáncer primario osciló del 63% al 100% y especificidad del 38% al 97% debido a la heterogeneidad de los estudios, sobre la base de tablas de contingencia, el valor predictivo positivo (LR+) combinados, el valor predictivo negativo valor predictivo (LR-) y odds ratio de diagnóstico (DOR) área bajo la curva (AUC) para  $^{18}\text{F}$  FDG PET/CT fueron 81,9 % (76,0–86,6 %), 79,3 % (72,1-85,1%), 3,96 (2,92-5,37), 0,23 (0,17-0,30) y 17,35 respectivamente. Las curvas sROC mostraron un AUC de 0.87. El  $^{18}\text{F}$ -FDG en la evaluación de cáncer de mama se muestra que la captación por los



tumores de mama depende del protocolo del fármaco durante la quimioterapia neoadyuvante, también puede mostrar la respuesta a la quimioterapia a través de la reducción rápida y significativa de la glucólisis celular inducida por fármacos citotóxicos eficaces. Las tres revisiones sistemáticas no permiten obtener una determinación concluyente en la efectividad del F18-FDG como radiotrazador ideal para el diagnóstico del cáncer y para la ubicación de metástasis salvo algunas circunstancias como en la metástasis ósea y ubicación de ganglios comprometidos en niños diagnosticados con RMS en los cuales los resultados fueron eficaces al 100% pero no demostraba resultados frente a la metástasis pulmonar, El los cáncer de mama y tumores de pelvis encontraron variabilidad en los resultados, siendo el mayor inconveniente la diversidad de quimioterapias y los procesos de infección o inflamación que alteran el metabolismo del FDG.

En los 2 ECA descritos, podemos observar; Manoharan et al (2019) realizaron un ECA aleatorizando 540 pacientes, n=231 (43%) fueron estadificados con imágenes convencionales TC y n=309 (57%) fueron estadificados con 18 F-FDG PET/TC. Obteniendo algunos resultados comparables como por ejemplo la calidad de imagen mejorada con el PET/CT asociado al F18-FDG, la menor dosis de radiación a la cual se exponía al paciente con el PET/CT a diferencia de la TC convencional y la mayor diferencia fue que el F18-FDG era superior para detectar ganglios comprometidos y metástasis a distancia, no encontrando mayor diferencia en otras situaciones.

Lebech et al. (2017) Realizaron un ECA aleatorizado de 200 pacientes, de los cuales 95 pacientes se sometieron a PET/CT con 18 F-FDG, 102 pacientes a TC y 3 pacientes retiraron su consentimiento luego de ser tratados con PET/CT, en comparación con la TC, la 18 F-FDG PET/TC tuvo una mayor especificidad (96 % frente a 85 %; P = 0,028) y una mayor precisión (94 % frente a 82 %; P = 0,017). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad (83% vs 70%) o valores predictivos negativos (96% vs 92%), en valor predictivo positivo estuvo en el límite significativamente más alto en el grupo de PET/TC con 18 F-FDG que en el grupo de TC (83 % frente a 54 %; P= 0,057) por lo cual demostraba brindar un mejor diagnóstico para los casos de pacientes con signos graves para el diagnóstico de cáncer.

A la fecha, el CENAFyT no tiene registrado ningún reporte de reacción adversa asociada a la Fludesoxiglucosa (F18) en la base de datos nacional de farmacovigilancia. De acuerdo al IBM Micromedex los efectos adversos asociados son la hipersensibilidad, el aumento de glucosa en sangre y la hipotensión.

El consumo de Fludesoxiglucosa 18F (18F-FDG) reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud durante el año 2021 fue de 422 inyectables, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

El costo de flúor 18 fluorodexosiglucosa (f18-fdg) 3000 MBq/mL Solución Inyectable para el tratamiento de un paciente al año asciende a s/. 95.00 de acuerdo a SISMED.

## 11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento FLUOR 18 FLUORODEXOSIGLUCOSA (F18-FDG) 3000 MBq/mL solución inyectable para tomografías de emisión de positrones en patologías oncológicas, el Equipo Técnico acuerda **NO incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

**ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.**

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>MEDLINE PUBMED</b>	<b>Árbol de búsqueda</b> <b>Resultados</b> (Oncology AND PET-CT) AND (fludeoxyglucose OR fluoro 18 OR FDG 18) AND (sensitivity OR Specificity OR Diagnostic OR staging OR evolution OR response) <b>Fecha de búsqueda:</b> Últimos cinco años. <b>Resultados:</b> 5,027  <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 133            Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 50</i>	<b>3 MA</b> Vaarwerk, 2021 Tian, 2017 Ferrari, 2017  <b>2 ECA</b> Manoharan, 2019 Lebech, 2017  <b>No responde a la pregunta clínica.</b>
	(Oncology AND PET-CT) AND (fludeoxyglucose OR fluoro 18 OR FDG 18) AND (safety OR adverse event): <b>Fecha de búsqueda:</b> Últimos cinco años. <b>Resultados:</b> 119 <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 5            Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 5</i>	
<b>COCHRANE</b>	Fludeoxyglucose  Resultados: Ensayos clínicos 64	<b>01 ECA</b> Manoharan, 2019
<b>TRIPDATABASE</b>	(Oncology AND PET-CT) AND (fludeoxyglucose OR fluoro 18 OR FDG 18) <b>Fecha de búsqueda:</b> Últimos cinco años. <b>Resultados:</b> 272 Guías de Práctica Clínica: 143 Revisiones sistemáticas: 21	<b>3 GPC</b>
<b>DYNAMED</b>	PET CT AND FLUDEOXYGLUCOSE Resultados: 8 monografías	<b>03</b>
<b>UPTODATE</b>	PET CT AND FLUDEOXYGLUCOSE	<b>03</b>
<b>INAHTA</b>	PET CT AND FLUDEOXYGLUCOSE Resultados: 00 ETS	<b>00 ETS</b>
<b>REDE TSA</b>	PET CT AND FLUDEOXYGLUCOSE Resultados: 02 ETS	<b>01 ETS</b> IETSI, 2015
<b>NICE</b>	PET CT AND FLUDEOXYGLUCOSE Resultados: 0 GPC	<b>0 GPC</b>
<b>IBM MICROMEDEX</b>	FLUDEOXYGLUCOSE F 18	<b>01</b>