
TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) CON 18FDG EN ONCOLOGÍA CLÍNICA (Revisión Sistemática)

*Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias N° 30
Madrid, Noviembre de 2001*



**TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)
CON 18FDG EN ONCOLOGÍA CLÍNICA
(Revisión Sistemática)**



Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias N° 30
Madrid, Noviembre de 2001

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo**

Sinesio Delgado, 6 - Pabellón 4
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 387 78 40 - 91 387 78 00
Fax: 91 387 78 41

Edita: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo

N.I.P.O.: 354-01-019-3
I.S.B.N.: 84-95463-11-3
Depósito Legal: M-53808-2001

Imprime: Rumagraf, S.A. Avda. Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

0.T. 29745

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Dirección AETS:

José M.^a Martín Moreno

Elaboración y redacción:

Manuel Rodríguez Garrido

Cristina Asensio del Barrio

M.^a Val Gómez Martínez

José L. Carreras Delgado

José M.^a Martín Moreno

Revisor Externo:

Antonio Maldonado Suárez

(Centro PET, UCM)

Edición y diseminación:

Antonio Hernández Torres

M.^a Antonia Ovalle Perandones

Antonio Perianes (Página WEB)

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo
«Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG en Oncología Clínica (Revisión Sistemática)»
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 2001

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Índice

	Pág.
ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS.....	7
RESUMEN	9
INAHTA STRUCTURED ABSTRACT	11
I. ANTECEDENTES	13
a) Aspectos técnicos	13
b) Distribución de la PET en España	14
c) La PET en Oncología	14
d) Indicaciones clínicas	15
e) Revisiones anteriores	15
II. OBJETIVOS	19
III. MATERIAL Y MÉTODO	21
a) Búsqueda primaria	23
b) Búsqueda secundaria	24
c) Estrategia de búsqueda utilizada en esta Revisión	25
d) Criterios de inclusión-exclusión	26
e) Tipos de participantes	26
f) Tipo de intervención	26
g) Tipo de medidas de resultado	26
h) Métodos en la selección de las referencias	27
i) Calificación de los artículos seleccionados definitivamente siguiendo criterios de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para pruebas diagnósticas	27
j) Resultados definitivos de la búsqueda bibliográfica	30
k) Análisis del documento de indicaciones de la 18-FDG-PET coordinado por la AETS (Instituto de Salud Carlos III) y consensuado entre todas las AETS del Estado español en mayo de 2001	32
l) Manejo de los datos	33
IV. RESULTADOS	35
a) Resultados de algunas de las Revisiones analizadas	35
b) Melanoma maligno	40
c) Medicare	43
d) Estudios seleccionados e incluidos en nuestra Revisión Sistemática que aportan datos primarios y que comparan los resultados de la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas	43
V. DISCUSIÓN	61
a) Comentarios referentes a las Revisiones analizadas en cuanto a resultados en el capítulo IV, sección IV.a	61
b) Comentarios referentes a la Revisión Sistemática holandesa sobre melanomas malignos de G. Sophie Mijnhout y colaboradores, del año 2001, analizada en cuanto a resultados en el capítulo IV, sección IV.b	63
c) Comentarios referentes a los estudios incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparaban la FDG-PET con otras tecnologías	64

	Pág.
VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	67
TABLAS	69
ANEXO I	97
ANEXO II (Metaanálisis de tumores de páncreas)	101
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107

Abreviaturas más utilizadas

AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDG	Fluoro-deoxi-glucosa
INAHTA	International Network of Agencies of Health Technology Assessment
PD	Precisión o Exactitud Diagnóstica
LR	Likelihood Ratio o Cociente de Probabilidades
OR	Odds Ratio, Oportunidad Relativa o Cociente de desigualdad relativa
PET	Positron Emission Tomography o Tomografía por Emisión de Positrones
MSC	Ministerio de Sanidad y Consumo
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve o Curva de Características Operativas del Receptor
RM	Resonancia Magnética
Se	Sensibilidad
Sp	Especificidad
TAC	Tomografía Axial Computerizada
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VA-TAP	Veterans Administration-Technology Assessment Programme

Resumen

1. Objetivo del informe

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen funcional que se utiliza preferentemente con fines clínicos en Oncología, siendo también empleada en Neurología y Cardiología. El objetivo de esta técnica es estudiar la actividad metabólica y el flujo sanguíneo en diversos tejidos, utilizando diversos radionúclidos de vida corta.

El objetivo de este informe es revisar la evidencia científica disponible sobre la contribución relativa de la PET-FDG al manejo de pacientes oncológicos. Se excluyen de esta revisión trabajos realizados con otros radio-trazadores PET menos habituales.

La cuestión que se pretende responder es si esta tecnología, en el campo de la Oncología, es capaz de proporcionar una mejor información diagnóstica que otras tecnologías disponibles similares o distintas, si ello tiene repercusión en el manejo terapéutico del enfermo y, finalmente, si su uso puede aportar mayores beneficios para los pacientes^{2,3,4}.

2. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica conforme a los principios metodológicos de la *Veteran Health Administration -VHA (MDRC)*⁵ y de la *Colaboración Cochrane*²⁶. La búsqueda de artículos se ha realizado sin restricción de lenguas en base de datos de la Cochrane, MEDLINE, EMBASE (Drugs and Pharmacology, Pollution and Toxicology) y CANCERLIT, utilizando las palabras clave Positron emission tomography, PET, FDG, Oncology, Neoplasms, tumor, combinadas con los operados <and> y <or>, y para cada tumor en concreto se utilizaron las siguientes palabras clave: Central nervous system, Thyroid Lymphoma, Rectal, Colorectal, Nodule pulmonary/Coin lesion, Lung, Breast, Head and neck, Unknown primary tumor, Uterine, Endometrial, Liver metastases, Hepatocarcinoma, Pancreatic/pancreas, Testicular, Ovary, Bladder, Prostate.

Se han seleccionado artículos a partir de 01/01/1997 en los siguientes tumores: pulmón, NPS, colon, mama, cabeza y cuello. Desde 01/01/1998 para cerebro. En los siguientes tumores no se ha limitado por fecha: próstata, linfomas, útero, TOD, hígado, páncreas, testículo, ovario, vejiga urinaria, tiroides.

Se recuperaron e incluyeron artículos originales publicados en revistas con revisión por pares que usaran PET con el radiofármaco FDG en más de 12 personas. Se excluyeron artículos duplicados o con insuficiente información para su valoración. Se realizó una evaluación crítica sobre la calidad de los estudios según criterios de MBE para pruebas diagnósticas, se clasificaron según el tipo de orientación del estudio^{6,7} y se tabularon las características y resultados de los artículos seleccionados.

En total, se llegaron a seleccionar 324 artículos originales, aunque no todos cumplieron la totalidad de criterios de MBE para evaluación de pruebas diagnósticas. En 143 artículos se incluía la comparación de la PET con tecnologías alternativas.

3. Resultados

— **Diagnóstico diferencial benigno/maligno:** la PET-FDG permite valorar respecto a otras técnicas diagnósticas el estudio de NPS indeterminado. También resulta útil en el diagnóstico inicial del cáncer de pulmón no microcítico.

— **Estadificación preterapéutica:** la PET-FDG permite valorar la extensión de determinados procesos tumorales como los linfomas y cáncer de pulmón no microcítico.

— **Reestadificación tras tratamiento:** la PET-FDG es eficaz en la detección de tejido tumoral viable en masa residual de linfomas.

— **Diagnóstico de recurrencias y su estadificación:** la PET-FDG establece eficazmente en relación a los MDC para detección de recurrencias en pacientes previamente intervenidos y con sospecha clínica o radiológica de recurrencia o por elevación de marcadores tumorales, como en el carcinoma colorrectal,

melanoma, tiroides, tumores de cabeza y cuello y algunos tumores del SNC.

— **Diagnóstico de tumor primario de origen desconocido:** La PET puede ser útil en casos de elevación progresiva de marcadores tumorales sin evidencia de lesión en otras técnicas de imagen o por detección de metástasis de TOD.

Otras posibles aplicaciones clínicas, aún en estudio serían:

— **Valoración de la respuesta del tumor a la quimio y/o radioterapia** respecto a otras técnicas que analizan parámetros anatómicos en tumores, como el cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de mama y linfomas.

— **Valoración pronóstica:** existe relación significativa entre la captación de FDG en el tumor y la supervivencia libre de enfermedad.

4. Recomendaciones

I. La PET-FDG permite obtener imágenes morfo-funcionales de los procesos tumorales de forma no invasiva, de forma relativamente rápida y en una única exploración, pudiendo llegar a aportar información adicional y, en otros casos, complementaria a la de otras técnicas de imagen.

II. Se constata un aumento considerable en el número de artículos publicados sobre la utilidad de la PET-FDG en oncología, así como una notable mejoría en la metodológica de los mismos. No obstante, se recomienda la realización de estudios prospectivos adecuadamente diseñados dirigidos a estudiar el papel de la PET en otras situaciones clínicas para las que no se ha podido demostrar suficiente evidencia por la baja prevalencia de la patología estudiada o por el escaso número de publicaciones.

III. Las aplicaciones clínicas de la PET-FDG en Oncología en las que, hasta ahora, esta técnica ha mostrado eficacia diagnóstica complementaria con la de otras técnicas de imagen y eventual utilidad clínica para el manejo de pacientes son las siguientes: diagnóstico diferencial benignidad/malignidad de una lesión conocida, detección de recurrencias, estadificación preterapéutica tumoral, estudio de extensión tras tratamiento, tras detección de recurrencia tumoral o de su sospecha radiológica o por elevación de marcadores tumorales, diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral y cambios post-tratamiento.

IV. La PET-FDG modifica el estadio tumoral en un número significativo de pacientes, lo que conduce a un cambio en la estrategia terapéutica y, en otros casos, evita la realización de técnicas invasivas. Ambos hechos sugieren que la PET-FDG puede resultar costo-efectiva.

INAHTA Structured Abstract

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) WITH 18FDG ON CLINICAL ONCOLOGY: AN UPDATE

Author(s): Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Gómez Martínez MV, Carreras Delgado JL, Martín-Moreno JM. **Co-reviewer:** Maldonado Suárez A. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Rodríguez Garrido M. **Date:** Nov 2001. **Pages:** 127. **References:** 377 **Price:** 9 Euros. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **ISBN:** 84-95463-11-3. **Technology:** PET (Positron Emission Tomography). **MeSH keywords:** PET, FDG, Positron Emission Tomography, Cancer, Neoplasms, Tumor. **Other keywords:** Central nervous system, Thyroid Lymphoma, Rectal, Colorectal, Nodule pulmonary/Coin lesion, Lung, Breast, Head and neck, Unknown primary tumor, Uterine, Endometrial, Liver metastases, Hepatocarcinoma, Pancreatic/pancreas, Testicular, Ovary, Bladder, Prostate.

Purpose of assessment: The objective of this report is to review, in light of the existing scientific evidence, the relative contribution of FDG-PET to clinical management of oncologic patients. This report aims to answer if this technology is able to provide a higher diagnostic accuracy compared to other available technologies, if it influences the patients' therapeutic management and, finally, if its use can further benefit them.

Clinical review: Structured and systematic review using the EBM (Evidence Based Medicine) criteria according to an explicit methodology used and published by the Veterans Administration (VA-TAP) and having into account also the principles of the Cochrane Collaboration. Analysis of the available literature without language restriction on PET and Oncology, years 1997-first half of 2001 (lung, SPN, colon, breast, H & N), 1998-first half of 2001 (brain), in the rest of tumours without time restriction.

Data Sources: MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT, NHS-CRD, Cochrane & selected references.

Basis for data selection: Originals containing primary data of more than 12 human subjects, using the radiopharmaceutical 18-FDG (18-

Fluoro-deoxy-glucose), and quality exclusion criteria established by VA-TAP. **Review process:** Undertaken by experts in Nuclear Medicine. **Cost / economic analysis:** No. **Expert opinion:** Expert review

Content of report / Main findings: 324 articles met the screening criteria, a number which was reduced to 248 after applying the exclusion criteria. These articles were classified according to the diagnostic efficacy hierarchy of Fryback & Thornbury and to their methodological quality (Kent & Larson and NHS R&D CBM). This last classification applied only to 143 articles that compared PET with other technologies, in classes A (1 articles), B (40 articles), C (50 articles) and D (52 articles). 7 articles dealt with the technical efficacy, 138 with the diagnostic efficacy and 21 with the therapeutical efficacy. The following data were found: **1. Differential Diagnosis:** benign/malign: FDG-PET is useful in comparison to other techniques in the indeterminated SPN and in the initial diagnosis of NSCLC. **2. Pre-therapeutical staging:** FDG-PET allows to evaluate the extension of lymphomas and NSCLC. **3. Post-treatment re-staging:** FDG-PET detects with efficacy viable tumoral tissue in residual lymphomatous mass. **4. Relapses diagnosis and its staging:** FDG-PET shows a better diagnostic capacity than the conventional diagnostic media in the relapses of patients previously operated and with clinic or radiologic clues of having a relapse or with higher figures of tumoral markers (TTMM) as in the colo-rectal tumor, melanoma, thyroid cancer. **5. PET could be useful in Diagnosis of unknown primary tumor:** when tumoral markers are progressively elevated without lesion evidence in other image techniques or when metastasis are detected in unknown primary tumors. Other possible clinical applications still under assessment are: **6. Assessment of tumor response to chemoradiotherapy:** Allows to evaluate better than other techniques that analyze only anatomic parameters in NSCLC, breast cancer and lymphomas. **7. Prognostic assessment:** There is a significant relationship between the FDG uptake in the tumor tissue and the free of disorders survival time.

In all these clinical settings, these results are not definitively assessed and it is necessary to perform more studies.

Recommendations/Conclusions: FDG-PET may be useful or complement to other images techniques in Benign/malign Differential Diagnose (DD) of a known lesion, relapses detection, pre-therapeutic “stadiage”, after treatment extension study, after tumoral relapse detection or radiological suspicion or because elevation of TTMM, DD between

relapse vs post-treatment changes. There is a growing number of publications about the applications of PET on oncology and the methodological quality of the same are increasing as well. Notwithstanding is emphasized the need of adequately designed prospective studies with the aim of clarifying the role of PET in other oncological pathologies in which it has been impossible to find enough evidence because of the low prevalence of the condition or because the lack of studies.

I. Antecedentes

a) Aspectos técnicos

La PET o tomografía por emisión de positrones es una técnica de Medicina Nuclear que suministra imágenes funcionales en investigación y en la clínica con fines diagnósticos de forma preferente en Oncología, utilizándose también los ámbitos de la Cardiología y Neurología.

En esta Revisión Sistemática, que sigue los principios de la Colaboración Cochrane, se actualizará una Revisión Sistemática anterior publicada por la AETS en octubre de 1997¹ titulada "Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en Oncología Clínica no Neurológica".

Por lo tanto, al igual que en nuestra Revisión Sistemática anterior, sólo se abordará la PET con ¹⁸F-desoxi-glucosa (¹⁸FDG-PET) como radiotrazador, ya que es el más utilizado habitualmente en Oncología clínica. La ¹⁸FDG es un análogo de la glucosa que entra en las células por un mecanismo similar a ella, pero que no sigue el mismo metabolismo de la glucosa no marcada quedando retenida en el interior de las células, hecho en el que se fundamenta esta técnica para la detección de los procesos tumorales.

La cámara de positrones (tomógrafo) se utiliza para producir imágenes tomográficas seccionales y volumétricas de cuerpo entero, basadas en la detección de la radiactividad de un trazador (en nuestro caso la desoxiglucosa) que lleva incorporado un radionúclido de vida corta (¹⁸Flúor) cuyo período de semidesintegración es de 109,8 minutos.

Los radionúclidos emisores de positrones (o electrones positivos) son producidos en ciclotrones mediante la aceleración de protones y deuterones que colisionan con determinados blancos o dianas. De esta colisión se produce una reacción nuclear en la que se obtienen los isótopos radiactivos como el ¹⁸F, que posteriormente será incorporado a la molécula de FDG en el laboratorio de radioquímica, para así obtener el radiotrazador.

Tras su inyección por vía intravenosa, los radionúclidos de las moléculas radiactivas emiten positrones que interactúan con los electrones del cuerpo humano. En cada aniquilación

de estos positrones con los electrones se generan dos fotones gamma de alta energía (511 Kev) de la misma dirección pero de sentidos opuestos que impresionan con los cristales detectores de la cámara de positrones para generar la imagen por coincidencia.

Las células con mayor avidez o con mayor metabolismo de glucosa, como las células tumorales, aparecen con mayor contraste en la imagen que los tejidos normales. La PET-FDG detecta y cuantifica las anormalidades metabólicas de los procesos patológicos, dando una información funcional y metabólica de dichos procesos patológicos², unas veces complementaria y otras adicional a las técnicas de imagen estructurales.

Los fotones de alta energía son menos susceptibles a la dispersión y absorción que los otros de menor energía utilizados en las técnicas funcionales de imagen convencionales, por lo que la PET presenta mayor calidad de imagen³.

En nuestras Revisiones Sistemáticas de octubre de 1997 (capítulos I y II)¹ y junio de 1999 (capítulo I)⁴ pueden encontrarse descripciones de la técnica, sus fundamentos fisiopatológicos y problemas que presenta, así como las limitaciones y dificultades para su evaluación.

Existen dos grandes modalidades de PET⁵: las cámaras PET dedicadas y las gammacámaras de coincidencia. Las imágenes obtenidas con gammacámaras modificadas se consideran de calidad inferior a las obtenidas con cámara PET dedicada, pero superiores a las que suministra la SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)².

En este informe se analizarán estudios PET fundamentalmente realizados en las cámaras PET dedicadas (no en gammacámara de coincidencia).

Según ECRI (1996)⁵, el coste de un sistema PET en EE.UU. variaba desde 770.000 Euros hasta 2,5 millones de Euros, y el de un ciclotrón alrededor de 1,4 millones de Euros. A estos costes había que sumar los de instalación, construcción y los costes operativos. Es posible la instalación sólo de la cámara de positrones, sin ciclotrón ni unidad de procesa-

miento radioquímico, lo que reduce considerablemente los costes.

Por último, los costes de mantenimiento son muy variables (debido en gran parte a la complejidad de las operaciones a realizar), aumentando los costes de la PET en la modalidad de investigación, ya que se utilizan trazadores más complejos y se incrementa el número y dificultad de operaciones a realizar con el paciente.

b) Distribución de la PET en España

En España (a 3 de diciembre de 2001) existen cinco ciclotrones, todos ellos privados, y 15 cámaras PET, también privadas, a excepción de una pública en Valencia y otras dos en Andalucía. Todas son cámaras PET dedicadas, salvo una de Valencia y otra de Alicante, que son gammacámaras de coincidencia.

Está prevista la instalación de entre cinco a diez cámaras PET más próximamente.

c) La PET en Oncología

Las enfermedades oncológicas suponen la segunda causa de mortalidad en España, detrás de las cardiovasculares, según los datos facilitados por el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III)⁶.

En el año 1997 la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes, ajustada por edad (población europea de referencia), fue del 264,17 para hombres y del 118,18 para mujeres. En el año 1998 la primera causa de mortalidad oncológica en hombres fue el cáncer de pulmón (tasa de 71 y 48*), y en segundo lugar los de próstata (tasa de 24 y 14), teniendo también una mortalidad importante los de colon, estómago, hígado y vejiga. En mujeres, en el año 1998 la causa de mortalidad más importante fue el cáncer de mama (tasa de 22 y 16), y en segundo lugar el de colon (tasa de 12 y 8), teniendo también importancia los de útero, pulmón y ovario⁶.

La mayoría (más del 70%) de las referencias que se encuentran en la literatura sobre PET son sobre Oncología². Hay datos en la literatura

médica que indican que la ¹⁸F-DG-PET puede ser útil en la diferenciación entre lesiones por radionecrosis y recidivas o patología residual en tumores (especialmente gliomas) operados y/o radiados, en la valoración de melanomas recurrentes, en el carcinoma colorrectal recurrente con marcadores elevados sin imagen anatómica, en la caracterización de los nódulos pulmonares solitarios, en la estadificación inicial de los carcinomas de pulmón no microcíticos y en la estadificación de los linfomas.

Respecto a la distribución de las peticiones de PET en el ámbito del INSALUD no transferido (año 2000) para distintos tipos de tumores en los que se había encontrado cierta evidencia en la literatura médica de la utilidad de la ¹⁸F-DG-PET, la tabla 1 ofrece información que puede resultar orientativa de la demanda actual.

Los datos epidemiológicos, naturaleza del problema sanitario, historia natural, práctica habitual médica, presentación y relevancia clínica de la enfermedad, así como las tecnologías alternativas diagnósticas para cada tumor considerado, se encontrarán en gran parte en el capítulo IV (de resultados), al tratar cada tipo de tumor en particular.

Además, en la literatura reciente se hace mención de la eficacia de la PET para algunos tumores en situaciones clínicas muy concretas. La PET parece especialmente útil en tumores de cabeza y cuello (comparada con la ecografía y la TAC) para detectar segundos tumores y afectación ganglionar linfática⁷.

En los tumores tiroideos diferenciados alcanza una sensibilidad de más del 80% cuando falla el rastreo gammagráfico con ¹³¹I de cuerpo entero, siendo, además, útil para detectar sujetos de riesgo alto y bajo⁷.

En tumores de mama parece que su utilidad es similar a la de la MIBI-SPECT, pudiendo probablemente ser capaz de detectar la respuesta o no respuesta a la quimioterapia⁷.

También existen referencias bibliográficas sobre tumores primarios de cerebro, sarcomas de tejidos blandos y metástasis hepáticas (especialmente en metástasis hepáticas de tumores colorrectales, donde la PET fue el mejor método capaz de detectar, además, las metástasis extrahepáticas), y en la definición de ganglios pélvicos afectados en cánceres de vejiga y próstata⁷.

Por último, en los tumores de células germinales la PET fue capaz de detectar tejido carcinomatoso residual tras la quimioterapia.

* La primera cifra es la TASAE o tasa ajustada por 100.000 (población estándar europea) y la segunda la TASAW o tasa ajustada por 100.000 (población estándar mundial).

La PET pudiera ser coste-efectiva en algunas situaciones al mejorar el proceso de estadificación, ya que disminuiría el número y extensión de procedimientos quirúrgicos si demuestra que la enfermedad neoplásica está más extendida de lo esperado. Por ejemplo, se ha publicado que la PET evitó la cirugía a 6 pacientes (18%) e influyó en el manejo terapéutico en 14 enfermos (41%) en el carcinoma pulmonar no microcítico².

También podría ser importante el papel de la PET-FDG respecto a su capacidad de predicción precoz de la respuesta del tumor a la quimioterapia (QT), lo que mejoraría los resultados para el enfermo y disminuiría los costes al evitar QT innecesaria. Ahora bien, los estudios de coste-efectividad dependen en gran medida de los costes considerados; por ejemplo, si en los nódulos pulmonares solitarios se contabilizan los costes de los falsos positivos dados por la PET, entonces pudiera no ser ésta tan coste-efectiva².

Además, para que la PET sea coste-efectiva debería limitarse en algunos casos a situaciones clínicas concretas (por ejemplo, la PET es coste-efectiva en el cáncer de pulmón cuando se limita a casos con cánceres probados y sin evidencia de ganglios metastásicos irreseccables)².

d) Indicaciones clínicas

La PET-FDG se utiliza en **Oncología** para el diagnóstico y diferenciación entre tumores malignos y benignos en tumores primarios, valoración del grado de malignidad (la captación de ¹⁸FDG se correlaciona con la malignidad del tumor), determinación de la extensión tumoral, es decir, para el estudio de la estadificación y reestadificación de los tumores, seguimiento del tumor y análisis de la respuesta al tratamiento.

Por último, en las metástasis de origen desconocido para identificar el tumor primario y en la identificación del tumor primario cuando existen marcadores tumorales elevados y no se detecta aquél.

Para una distribución de las peticiones de PET en el ámbito del INSALUD no transferido (año 2000), teniendo en cuenta las distintas situaciones clínicas más frecuentes y los tumores más habituales, ver la tabla 2.

En resumen, las situaciones clínicas fundamentales para las que se utiliza la PET (con independencia del tipo de tumor considerado) son las siguientes:

- Diagnóstico primario de malignidad.
- Localización de tumor primario desconocido (que se sospecha por aumento de marcadores o por metástasis ganglionares).
- Estadificación pre-tratamiento.
- Evaluación de la respuesta del tumor al tratamiento.
- Evaluación de metástasis o recidivas en el seguimiento del paciente.
- Confirmación de recidiva vs radionecrosis.
- Detección de segundo tumor primario (especialmente en cánceres de cabeza y cuello).

e) Revisiones anteriores¹⁻²⁵

Se han localizado distintas Revisiones interesantes. Además de las dos realizadas por la AETS sobre **“PET en Oncología Clínica no Neurológica”** y **“PET en Neurología”**^{1,4} (este último se cita porque considera los tumores del SNC), una de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA, Adams y cols., 1999)⁸, la producida por la UK-NCCHTA (Reino Unido, Robert y Milne, 1999)² y la australiana de la MSAC de marzo de 2000³.

También se han considerado, entre otras, una Revisión de R. Fernández-Vieito, **“Tomografía por Emisión de Positrones (PET): Indicación de uso apropiado”**⁵; otra de la AETSA (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía) de febrero de 2000⁹; otra en lengua danesa titulada **“Positron emissions tomografi (PET) med 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG)”**, de junio de 2001¹⁰, y la holandesa de G. Sophie Mijnhout y cols. titulada **“Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Melanoma Patients”**, de abril de 2001¹¹.

Igualmente, una Revisión del CEDIT francés (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques) de abril de 2001¹²; otra de F. Lomeña, C. Gámez, A. Cabrera, A. Maldonado y A. Jiménez titulada **“PET en oncología”** y publicada en la Revista Española de Medicina Nuclear del año 2000¹³, y otras dos tituladas **“Indicaciones de la PET-FDG en oncología”** y **“Utilidad de la FDG-PET en la recurrencia tumoral”** (primera parte), de A. Maldonado y G. Ossola, obtenida en la red en el año 2001.

Por último, las Revisiones “**Whole body applications of positron emission tomography in oncology**”, de S. F. Barrington, publicada en *Imaging* del año 2001¹⁴; la del Prof. J. L. Carerras Delgado titulada “**Informe sobre las indicaciones clínicas de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) en oncología**”, para registro de la FDG en la Agencia del Medicamento, de julio del 2001; la alemana de Sven N. Reske y Jörg Kotzerke titulada “**FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, “Onko-PET III”, 21 July and 19 September 2000**”¹⁵, y la canadiense de Québec (AETMIS) de octubre de 2001 titulada “**La Tomografía por Emisión de positrones en Québec**”¹⁶.

Comentarios a estas Revisiones

La Revisión realizada por la AETS de fecha octubre 1997 sobre la **PET en oncología clínica no neurológica**¹ constató que el número de pacientes era limitado y las muestras no representativas y con carencias metodológicas importantes, por lo que no existía evidencia científica de suficiente fortaleza que respaldase su utilidad diagnóstica en uso clínico general. No se encontraron trabajos que evaluaran la contribución relativa de la PET al manejo terapéutico de los pacientes oncológicos¹. Ahora bien, esta Revisión consideraba la literatura médica hasta el año 1996, por lo que está desfasada y por ello se ha considerado necesario realizar esta puesta al día.

La Revisión de la AETS de junio 1999 sobre la **PET en neurología**⁴ concluyó que existía una notable escasez de estudios de suficiente calidad metodológica orientados a establecer el papel de la FDG-PET en el manejo de situaciones clínicas específicas, y su contribución a mejorar los resultados terapéuticos. Sin embargo, detectó dos situaciones [epilepsia temporal fármaco-resistente y diferenciación entre lesiones por radionecrosis y recidivas o lesiones residuales en tumores (especialmente gliomas) operados y/o radiados] en las que la FDG-PET había mostrado una eficacia diagnóstica superior a o complementaria con la de otras técnicas de imagen y eventual utilidad clínica para el manejo de pacientes⁴.

Las conclusiones de **INAHTA**⁸ y **UK-NCCHTA**² son que respecto a la utilidad clínica de la PET (basada en gran parte en el full ring PET), ésta está limitada por el sesgo y con frecuen-

cia se refieren a sólo un pequeño número de pacientes. Consideraron necesaria más investigación crítica para definir las consecuencias clínicas y económicas del empleo de la PET en las decisiones terapéuticas y los resultados de salud en relación a otros métodos en uso clínico en aquel momento.

Además, consideraron que los datos publicados por la literatura médica revelaban que el conocimiento básico para las aplicaciones clínicas de la PET era significativamente deficiente por la debilidad metodológica de los estudios publicados, lo que limitaba la validez y generabilidad de la evidencia disponible sobre la exactitud de la PET como herramienta diagnóstica². Tampoco se ha estudiado sistemáticamente la contribución de la PET en la mejora de los resultados en los pacientes.

Por otro lado, la falta de información epidemiológica en estos estudios hizo difícil la extrapolación de los resultados de los mismos a otras poblaciones [Informes de la VA TAP (EE.UU.), Flynn y cols. de 1996 y 1998 incluidos en el informe de INAHTA]. Además, la conclusión de la **Revisión de la VA TAP de 1998**¹⁸ era que los recientes estudios hasta 1998 no suministraban evidencia concluyente que apoyara el uso de la PET en pacientes en los distintos tumores malignos evaluados en este informe.

Robert y Milne² concluyeron, por su parte, que no existía buena evidencia en la literatura respecto al coste-efectividad de la PET, ya que la mayor parte de los estudios eran retrospectivos; que existía una falta de datos en relación con el coste-efectividad de esta tecnología, y que muchos informes existentes sobre la exactitud diagnóstica de la PET eran limitados ya que estaban sujetos a sesgo y, con frecuencia, se referían a un número pequeño de pacientes.

Para la **Revisión australiana**³, la PET presenta una mejor exactitud diagnóstica respecto a las técnicas de imagen convencionales en metástasis mediastínicas y distantes del cáncer pulmonar no microcítico y en la detección de enfermedad metastásica en pacientes con melanoma o cáncer colorrectal que son considerados candidatos para la resección quirúrgica, pero muestra todavía baja sensibilidad para detectar metástasis precoces microscópicas, igual que las otras tecnologías diagnósticas disponibles.

Sin embargo, el grado de mejora en la exactitud diagnóstica es difícil de cuantificar por manejo problemático en la selección de los casos para el estudio, la manera en que las

pruebas fueron seleccionadas para los pacientes y la forma en que los estándares apropiados de referencia fueron seleccionados para realizar comparaciones³.

No existe todavía evidencia directa disponible de que la mejora en la exactitud diagnóstica dada por la PET y los consecuentes cambios en el manejo del paciente lleven a mejoras en los resultados de salud para el mismo³.

En cuanto al tema de coste-efectividad, dicen que hasta ahora las evaluaciones económicas de la PET están restringidas al uso de modelos basados en presunciones, ya que la información disponible está limitada en cuanto a los cambios registrados en los resultados de los pacientes a consecuencia de la utilización de la PET³.

Por todo ello, concluyen que no existe suficiente evidencia para sacar conclusiones definitivas sobre la efectividad y coste-efectividad de la ¹⁸FDG-PET y que, en la mayoría de las indicaciones, la ¹⁸FDG-PET se utiliza como complemento a otras modalidades diagnósticas y que, por lo tanto, recomendaban realizar más estudios evaluativos de esta tecnología³.

La **Revisión de la AETSA**⁹ de febrero de 2000 comenta que la investigación clínica y evaluativa proporciona aún un nivel de evidencia escaso o pobre. En el correspondiente informe se indica que la investigación se encuentra todavía en la fase preliminar de definición de sus características operativas, para la mayoría de indicaciones.

También añaden que los aspectos del impacto clínico, el impacto en el curso de la enfermedad y en los resultados de salud de los pacientes no han sido suficientemente valorados, todo lo cual conduce a que la PET, por tanto, no pueda considerarse como una tecnología suficientemente evaluada⁹.

La **Revisión canadiense de Québec**¹⁶ de octubre de 2001 señala en la página 77 (Discusión) que para los Organismos de reembolso (DHAC-DTB australiano, HFCA americano) que hacen frente a una tecnología ya utilizada en su territorio, desde hace muchos años, si no decenios, de actividad investigadora, las conclusiones sobre el reconocimiento de la

eficacia clínica son limitadas (para la PET). La evaluación de los hechos existentes sugiere que la demostración de la eficacia de la PET utilizada con fines clínicos sólo parece parcialmente sólida.

Igualmente, en la página 79 (Límites de la Evaluación) se dice que desde hace aproximadamente cinco años la presión aumenta fuertemente sobre los Sistemas de Salud para reembolsar las exploraciones PET sin pruebas reales de la eficiencia de la misma¹⁶.

Para terminar los comentarios generales diremos que la **Revisión danesa**¹⁰ de junio de 2001 dice que la sensibilidad de la PET en la mayoría de los tumores es alta, pero que la situación metodológica es criticable tanto en los estudios antiguos como en los nuevos. Hay que valorar en primer lugar el sesgo de selección, no existe una utilización suficiente de grandes grupos de control; además, existe un variable grado de cegamiento.

Vemos, por lo tanto, que, en general, aún se considera a la PET como una tecnología no suficientemente evaluada, con muchos estudios publicados que adolecen de sesgos y metodología criticable por los distintos grados de cegamiento y la falta de grupo de control.

De todas formas, se harán más referencias a estas Revisiones en el capítulo IV (de resultados) y en el V (de discusión).

Medicare aprobó la financiación de estudios PET-FDG en la caracterización del NPS y estadificación inicial del cáncer de pulmón no microcítico desde enero de 1998. A partir de julio de 1999, amplió la financiación de PET-FDG en casos de sospecha de recurrencia de carcinoma colorrectal por elevación de los niveles del antígeno carcino-embriionario (CEA), a la estadificación y reestadificación de los linfomas y para evaluar la recurrencia de los melanomas. Y recientemente, desde julio de 2001, se incluyen, además, el diagnóstico, estadificación y reestadificación del cáncer de pulmón no microcítico, linfomas, carcinoma colorrectal, melanoma, cáncer de esófago y cáncer de cabeza y cuello, refiriéndonos únicamente a las indicaciones en el campo de la Oncología.

II. Objetivos

Esta nueva Revisión Sistemática se planteó a mediados del 2001, ante la necesidad de revisar periódicamente la utilidad clínica de la PET-FDG en el ámbito de la Oncología con el objeto de servir de apoyo al grupo de seguimiento de Usos Tutelados y a la Subcomisión de Prestaciones del Consejo Interterritorial.

El primer informe de la AETS sobre PET en Oncología Clínica no Neurológica¹, de octubre de 1997 (Revisión Sistemática), se realizó a petición del INSALUD para conocer las indicaciones concretas para las que el SNS debía cubrir esta prestación sanitaria. Posteriormente se realizó otra Revisión Sistemática sobre la PET en Neurología⁴, publicada en el año 1999, en la que se incluían los tumores del SNC.

La PET es una tecnología no muy extendida en España y conviene realizar en estos momentos una puesta al día de la evaluación que se hizo en su momento, ya que han aparecido nuevas evidencias en la literatura científica médica junto con nuevos informes de las AETS de distintos países, así como nuevas Revisiones serias y competentes sobre el tema que nos ocupa.

Se pretende medir la eficacia mediante parámetros diagnósticos tales como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, precisión diagnóstica, y también considerar los cocientes de probabilidades y curva ROC en la medida en que puedan ser deducidos de los estudios analizados (surrogate endpoints), ya que

son los datos que habitualmente se encuentran en los artículos de la literatura médica⁷.

En un futuro informe se abordarán aspectos de eficacia/efectividad que pueden ser medidos con los cambios en la ratio mortalidad total/mortalidad de la patología específica, por los cambios en morbilidad/discapacidad/intervalo libre de enfermedad, cambios en la calidad de vida y cambios en años de vida ajustados a calidad/discapacidad (QALYs/DALYs)⁷.

En este Informe sobre la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ¹⁸FDG en Oncología Clínica la pregunta concreta a investigar es la siguiente:

Revisar, a la luz de la evidencia científica disponible, la contribución relativa de la ¹⁸FDG-PET al manejo de los pacientes oncológicos.

La cuestión a la que se pretende responder es valorar si esta tecnología, en el campo de la Oncología, es capaz de proporcionar una mayor precisión diagnóstica en comparación con otros medios o tecnologías diagnósticos disponibles similares o distintos, y si ello repercute en el manejo terapéutico del enfermo y, por lo tanto, en beneficio para éste.

Para ello se tendrán en cuenta las distintas situaciones clínicas más habituales (que han sido señaladas en los antecedentes) en los tumores considerados más interesantes, bien sea por su frecuencia o por su dificultad diagnóstica.

III. Material y método²⁶⁻⁴⁴

Se realiza una Revisión Sistemática conforme a una metodología explícita, utilizada y publicada por la *Veteran Administration (VA-TAP)*¹⁷, y teniendo en cuenta también los principios de la *Colaboración Cochrane*^{26,27,28}. Se excluyen de esta Revisión trabajos realizados con otros radiotrazadores distintos de la ¹⁸FDG, menos usuales. Para detalles complementarios sobre la metodología, ver nuestras anteriores Revisiónes de 1997¹ y 1999⁴.

- Criterios de exclusión^{4,17}.
- Calificación de los artículos seleccionados con arreglo al cumplimiento de criterios de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para pruebas diagnósticas^{4,17,18,40,41}.
- Asignación de los artículos seleccionados a los niveles que corresponden en la jerarquía de eficacia diagnóstica de Fryback y Thornbury^{37,38}.
- Análisis y síntesis de los resultados relevantes de los artículos seleccionados.

Método seguido en esta Revisión⁴

- Estrategia de búsqueda bibliográfica.
- Criterios de cribado de estudios (screening)^{4,17}.

Diagrama de flujos del proceso de selección de la literatura*



* Esquema modificado de Best practice in undertaking and reporting HTA - ECHTA working group 4 report- draft, 27.04.01. Reinhard Busse, Marcial Velasco, Matthias Perleth, Jacques Orvain.

Selección de la literatura³⁰

La selección de la literatura incluida definitivamente para contestar la pregunta de investigación es un proceso con varios pasos consecutivos. Con la búsqueda sistemática se encuentra un gran número de artículos. Aplicando los criterios de selección a los títulos y resúmenes de los artículos se podrán discriminar dichos estudios como artículos relevantes y no relevantes. Se trata de seleccionar en este momento del proceso por relevancia y no por calidad. Los **considerados relevantes serán ordenados** y no todos los que han sido ordenados serán obtenidos ahora (*delayed delivery*). Los estudios disponibles serán considerados de forma crítica en relación a la calidad de los mismos. Los que cumplan los estándares prefijados de calidad serán seleccionados definitivamente para incluirlos en la síntesis utilizando el esquema mostrado más arriba como guía. Este proceso debe ser expuesto de forma comprensible y transparente.

Los criterios de inclusión-exclusión deben ser definidos para todas las clases (categorías) de la evidencia, y los criterios de selección deben ser desarrollados de forma prospectiva para evitar sesgos cuando se seleccione la evidencia. Dichos criterios fluyen de la información básica (antecedentes), de la(s) pregunta(s) de investigación y de la disponibilidad de la evidencia. Se refieren a pacientes tratados, resultados que van a ser medidos, aspectos de la tecnología que va a ser estudiada, etc. Los criterios de selección se pueden referir también al diseño del estudio o a otros aspectos metodológicos. Para la eficacia basada en ensayos clínicos controlados y aleatorizados (RCT), el diseño del estudio es un elemento a incluir como criterio; en cambio, para la seguridad basada en el tamaño y seguimiento de un registro (datos registrados rutinariamente), estos mismos son los criterios de selección.

En general, para los criterios de inclusión-exclusión se deben tener en cuenta³⁰:

- Características de los pacientes (por ejemplo: edad, sexo).
- Características de la patología (por ejemplo: estadio de la enfermedad).
- Aspectos tecnológicos.
- Cuestiones metodológicas (por ejemplo: número de pacientes, duración del seguimiento, diseño del estudio).
- Resultados medidos.
- Tipo de publicaciones.

Dependiendo de los aspectos a evaluar, los criterios pueden ser más o menos amplios. Se deben explicitar dichos criterios en el resumen. Deben ser explícitos y compatibles con las preguntas de investigación.

Las tablas y otros datos de un estudio realizado en una lengua incomprensible (que han de ser ordenados igualmente) dirán si es relevante o no y, en el primer caso, se debe traducir. En caso contrario deben ser listados y su número tomado en consideración al discutir los resultados; lo contrario daría lugar a sesgo³⁰.

Una vez la literatura ha sido ordenada, las referencias disponibles serán investigadas de nuevo en cuanto a su relevancia evaluando cuidadosamente el documento completo. Entonces algunos estudios serán excluidos (exclusión secundaria) porque no se les considera relevantes o porque su metodología es deficitaria. Por lo tanto, se debe evaluar en un segundo paso de forma crítica la calidad y la relevancia de todas las fuentes de datos³⁰.

Existen diferentes *check-lists* para poder juzgar la idoneidad de un artículo, por ejemplo el de la **Colaboración Cochrane**²⁷ (página 7 del documento sobre Screening and Diagnostic Tests), que se puede ver en la tabla 3. Se trata de un listado de condiciones que se requieren para que un artículo pueda ser considerado dentro de una Revisión Sistemática que analice la exactitud diagnóstica. Se divide dicho listado en cuatro secciones: La primera trata de los criterios aplicables a todos los estudios para que sean considerados válidos. La segunda comprende criterios adicionales de validez para los estudios que comparan pruebas diagnósticas. La tercera distingue entre el problema clínico y la prueba o test con criterios importantes en cuanto a la aplicabilidad de los resultados. Por último, la cuarta sección describe las medidas indirectas de calidad y aplicabilidad.

También se ha considerado la de **Jaeschke** publicada en **JAMA**³⁶, que describe la evaluación y aplicación de los resultados de los estudios de los exámenes diagnósticos. En cuanto a la validez de los resultados distingue entre criterios principales y secundarios, y tiene en cuenta dichos resultados y la ayuda que pueden prestar en la asistencia de los enfermos. Ver tabla 4.

En nuestra revisión se han tenido en cuenta estas *check-lists* y también la carátula o *check-list* de **ANAES** (Grille de lecture d'un Article Diagnostique), página 28 del informe de ANAES³² de enero de 2000 que consiste en

cuatro apartados: 1) Claridad en la definición de objetivos. 2) Metodología. 3) Análisis de resultados. 4). Utilidad clínica de la prueba. Tiene la ventaja este listado de ser claro y escueto. Ver tabla 5. Pero lo que es evidente es que en todas estas listas las fuentes de información deben ser estimadas en cuanto a su validez.

Fuentes de la evidencia, evaluación de las mismas³⁰

Cuando una fuente de datos rutinaria va a ser utilizada, la calidad y validez de los datos debe ser estimada críticamente y discutida. Las jerarquías de los diseños de estudios han sido desarrolladas referidas a niveles de evidencia donde los ensayos clínicos controlados aleatorios (RCTs) o los metaanálisis de los ensayos clínicos controlados tienen la calificación más alta, ya que los diseños de estos estudios son menos susceptibles a resultados sesgados. El umbral de inclusión para los distintos estudios puede descansar en estas jerarquías; sin embargo, ello depende de la calidad media de la evidencia total [por ejemplo, si no se han hecho ensayos clínicos controlados aleatorios (RCTs), otra clase de estudios pueden ser incluidos].

Para los estudios psicológicos o ético-sociales las jerarquías existentes pueden no ser utilizables en absoluto. Además de las jerarquías de la evidencia, varias *check-lists* de calidad han sido desarrolladas para evaluar la calidad de dichos estudios (Moher et. al., 1999^a), aunque existen instrumentos estándares de evaluación de la calidad: *check-lists* o puntuaciones como la validada de **Jadad** o **Jadad-Score** (Jadad et al.). Algunas Agencias recomiendan desarrollar instrumentos específicos para cada evaluación, ya que algunas cuestiones de calidad están íntimamente relacionadas con aspectos específicos de la tecnología que se evalúa. Es necesario informar de forma transparente **qué criterios se utilizaron y por qué se escogieron**.

Los criterios deben cubrir aspectos metodológicos genéricos y específicos. Los aspectos genéricos deben referirse a las características del estudio; si están presentes, indican buena calidad independientemente de lo que se estudie (p.ej.: enmascaramiento de la aloca-ción). Los aspectos específicos se refieren más bien a características que si están presentes indican buena calidad del estudio para evaluar dichas cuestiones específicas (p.ej.: la duración del seguimiento necesario para eva-

luar recidivas varía con la patología/intervención).

III.a. Búsqueda primaria

Realizada el 22 de junio de 2001.

1. Como se ha indicado, este informe es una continuación y ampliación del anterior informe de ETS sobre el mismo tema realizado por la AETS¹ en 1997 con el título de **“PET en oncología clínica no neurológica”**, por lo que este último sirve como información de base y constituye el primer elemento de la búsqueda primaria. Además, se ha estimado oportuno escrutar también las siguientes fuentes, cuya estrategia de búsqueda se dará a continuación:

2. Revisiones específicas (búsqueda electrónica):

2.1. **Registro Cochrane:** Se ha escrutado en Internet la Biblioteca Cochrane a finales de junio-principios de julio de 2001, con el siguiente resultado:

1) Resúmenes de **Revisiones Cochrane** listados por los Grupos Colaboradores de Revisión (**CCRG**) (abstracts listed by CCRG) con el resultado de no existir ninguna revisión cuyo objetivo sea exclusivamente el análisis de la tecnología PET en oncología.

2) **CENTRAL/CCTR** (Cochrane controlled trials register).

3) Resúmenes de **Revisiones Cochrane** que son nuevas o puestas al día con el mismo resultado.

4) Lista alfabética de todos los títulos que han aparecido en la **Biblioteca Cochrane** con igual resultado.

5) También se realizó una búsqueda electrónica con el **SSServer** (Search the Abstracts of Cochrane Reviews) de la Colaboración Cochrane utilizando las palabras clave positron emission tomography y PET, combinadas con OR, cancer, tumour, neoplasms, también combinadas con OR, y ambos grupos combinados con el booleano AND. Se encontraron 3 revisiones para la combinación PET and neoplasms, 1 para PET and tumour y 2 para PET and cancer, dando un total de 6 revisiones.

2.2. Utilizando las palabras clave cancer OR tumo OR neoplasms con el booleano AND positron emission tomography OR PET (todos los campos) se escrutó la base de datos **DARE** o

Resúmenes de Revisiones de Efectividad del NHS CRD británico (University of York), con un resultado de 424 citas que se redujeron a 228 para resúmenes de Revisiones, a 180 Revisiones Cochrane y 20 Revisiones no evaluadas. Para restringir este elevado número se utilizó el limitador título con el resultado de 10 referencias.

2.3. La base de datos **HTA** (Health Technology Assessment) del NHS CRD se escrutó con la misma metodología, con los siguientes resultados: para todos los campos, 32 citas, y 6 referencias para cada uno de los campos resúmenes de Revisiones, Revisiones Cochrane y Revisiones no evaluadas. Cuando se utilizó el limitador título se obtuvieron 16 referencias en total.

2.4. La base de datos **NHS-EED** (National Health System-Economic Evaluation Database) se escrutó con la misma metodología, con los siguientes resultados: para todos los campos, 137 citas, y 7 para cada uno de los campos resúmenes de Revisiones, Revisiones Cochrane y Revisiones no evaluadas. Cuando se utilizó el limitador título se obtuvieron 14 referencias en total.

2.5. También se escrutaron las bases de datos de **Revisiones Sistemáticas del NHS CRD**, obteniéndose los siguientes resultados: para la base de datos denominada *CRD Systematic Reviews (completed)* se obtuvieron 2 referencias, una sobre cáncer colorrectal (1997) y la otra sobre cáncer de mama (1996), y para la base de datos denominada *CRD Systematic Reviews (ongoing systematic reviews)* no se obtuvo ninguna referencia de interés.

3. **Datos sobre prevalencia e incidencia:** Datos de epidemiología: Estadísticas del Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)⁶, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997-1998, así como datos encontrados en distintos artículos de la literatura médica.

4. **Otros informes de Evaluación Tecnológica Sanitaria (ETS).** Página web de las Agencias y Organismos de Evaluación Tecnológica Sanitaria, **AETMIS** de Québec, **AHCPR** (Agency for Health Care Policy and Research de los EE.UU.): 2 referencias, **AHRQ** (Agency for Health Care Research and Quality de los EE.UU., National Guideline Clearinghouse) con 11 referencias, de las cuales 3 se consideraron interesantes: de ellas una sobre nódulos pulmonares solitarios, otra sobre metástasis hepáticas y la tercera sobre técnicas de imagen en tumores. **CCOHTA** (Canadian Coordinating Office for HTA): 1 referencia.

CEDIT francés (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques): 1 referencia. **DIHTA** (Danish Institute of Health Technology Assessment): 2 referencias. **DIMDI** (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information): 1 referencia. **INAHTA** (International Network of Agencies of Health Technology Assessment): 1 referencia. **VA** de los EE.UU. (Veterans Administration): 7 referencias; por indicación personal de dicha Agencia también se encontró una Revisión holandesa sobre melanomas.

“Tomografía por Emisión de Positrones (PET)⁵: Indicación de uso apropiado”. Trabajo realizado en el marco del “Convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Subsecretaría de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III para la evaluación y estudios de Técnicas y Procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud”. Proyecto dirigido por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba), del Departamento de Sanidad del Gobierno vasco, 4 de noviembre de 1999. También se han utilizado comunicaciones personales.

5. **Otras fuentes o bases de datos consultadas:** **HSTAT**²⁹ (U.S. Health Services/TA Texts): 1 referencia. **TRIP**²⁹ (Turning Research into Practice) database: 23 referencias de 17.394 escrituras; de ellas, 14 basadas sobre la evidencia [Evidence-Based (direct links)] y 9 de publicaciones revisadas por pares (Peer-reviewed journals). **IDEA**²⁹: ninguna referencia. **CAT** (Critically Appraised Topics), Universidad de Rochester (EE.UU.): ninguna referencia. **UCLA-CIMI** de EE.UU. (The Crump Institute for Molecular Imaging de la UCLA): 3 referencias. **dkfz-Heidelberg** de Alemania: 1 referencia. **NRR** (National Research Register) del Reino Unido: 30 referencias y 11 estudios en marcha. **Current Controlled Trials** [metaRegister (mRCT)]: 2 referencias. También se consultó la base de datos sobre la MBE **SCHARR**²⁹.

6. **Listas de referencias de los artículos de revisión y de los estudios primarios.**

III.b. Búsqueda secundaria

Realizada el 20 de julio de 2001.

La búsqueda ha de ser amplia y sin sesgos. Medline sólo identifica del 30 al 80% de los Ensayos Clínicos Aleatorios (RCT). Hay que evitar el sesgo de lengua (Medline favorece el

inglés) y el sesgo de publicación (hay estudios que nunca son publicados, los estudios con resultados positivos son publicados selectivamente). Para obviar este último sesgo es conveniente utilizar una amplia variedad de fuentes y sistemática en la selección de los estudios. Por último, para evitar el sesgo de referencia (una tendencia a citar preferentemente estudios que soportan los puntos de vista de uno mismo) se utilizan igualmente múltiples estrategias de búsqueda³⁰.

Se escrutaron (entre otros):

- a) **MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT.**
- b) **Comunicaciones personales, literatura gris.**
- c) **SCISEARCH:** Science Citation Index.
- d) **Registro de ensayos clínicos:** International Register of Clinical Trials Registers, que ha sido expandido, puesto al día y revisado: <http://www.trialscentral.org>. Otro registro de registros es el de Current Science: <http://controlled-trials.com>.
- e) **Otros registros:** The Gale Directory of online, portable and internet databases (<http://www.dialog.com>). En este caso no se encontraron artículos sobre ¹⁸F₂FDG-PET en oncología.
- f) **Búsqueda manual:** Master List (www.cochrane.org). No se realizó.

Se han tenido en cuenta las siguientes indicaciones³⁰:

- Hay que realizar una estrategia de búsqueda diferente para cada base de datos.
- Se debe decidir de antemano qué bases de datos se van a buscar y qué términos de búsqueda se van a utilizar para cada base de datos, utilizando sinónimos para cada palabra clave (key word).
- Se debe describir el proceso por el que se seleccionaron los artículos para su inclusión en el estudio, se debe diseñar previamente cómo resumir los artículos incluidos. Antes de proceder a rechazar los artículos incluidos (selección secundaria), dos revisores deben ver el artículo que va a ser objeto de rechazo.
- Es necesario señalar la fecha de la búsqueda y los términos usados para cada búsqueda. Se pueden utilizar múltiples términos unidos (de la enfermedad e intervención) por el booleano OR, luego se puede utilizar

el booleano AND para la enfermedad + intervención.

En cuanto a las Revisiones Sistemáticas que incluyen estudios no-aleatorizados, el grupo Cochrane de métodos de estudios no randomizados (NRSMG) está desarrollando guías para incluir estudios no aleatorios en las Revisiones Cochrane. Los borradores de los capítulos de la guía se pueden encontrar en www.cochrane.dk/nrsmg/ y se espera que esté acabado a fines de 2001.

III.c. Estrategia de búsqueda utilizada en esta Revisión (ver Anexo I)

Para cada tumor se ha realizado búsqueda libre y controlada por tesoro (términos MESH), y se han utilizado diferentes sinónimos, combinando los diferentes términos mediante el operador booleano OR. El resultado de cada uno se ha combinado mediante el operador AND con la estrategia específica descrita en el Anexo I.

Se han seleccionado artículos a partir de 01/01/1997 en los siguientes tumores: pulmón, Nódulos Pulmonares Solitarios (NPS), colon, mama, cabeza y cuello (ya que dichos tumores fueron contemplados en nuestra anterior Revisión¹, que incluía el análisis de dichos tumores hasta 1996), y desde 01/01/1998 para cerebro [el motivo es que nuestra Revisión titulada Informe sobre la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en neurología⁴ contempló dichos tumores hasta 1997]. En los siguientes tumores no ha habido límite por fecha: próstata, linfomas, útero, Tumores de Origen Desconocido (TOD), hígado, páncreas, testículo, ovario, vejiga urinaria, tiroides.

Se han obtenido los siguientes resultados, después de eliminar duplicados:

MEDLINE	535
EMBASE	109
CANCERLIT	91
REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS	31
TOTAL	766

De estas 766 referencias se obtuvieron los resúmenes o abstracts.

III.d. Criterios de inclusión-exclusión

Criterios de selección (Tipos de estudios, Tipos de participantes, Tipos de intervenciones, Tipos de medidas de resultados)²⁸:

Tipos de estudios: Criterios para considerar estudios para esta Revisión: estudios que aporten datos primarios en sujetos humanos, no se incluyen datos de experimentación.

Tipos de participantes: Enfermos oncológicos de los neoplasmas que se consideran más frecuentes o más difíciles de diagnosticar por medios convencionales.

Tipo de intervención: Aplicación de la 18-FDG-PET frente a un estándar diagnóstico (*gold standard*).

Tipo de medidas de resultados: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, precisión o exactitud diagnóstica y, si es posible, otros datos como cociente de probabilidades (LR), curva ROC, cambios en mortalidad, morbilidad, discapacidad, intervalo libre de enfermedad, QALYs/ DALYs, etc.

Criterios de inclusión o de cribado de los estudios (screening)^{4, 17}:

Se realizó la recuperación y cribado de estudios utilizando los resúmenes (abstracts) y aplicando los siguientes criterios^{4, 17}:

- Artículos (*no resúmenes*) en cualquier lengua publicados en revistas de calidad (*revisión por pares*) que suministren datos primarios.
- Sujetos humanos, no experimentación.
- Estudios con, al menos, un número de sujetos enfermos ≥ 12 .
- Estudios que utilicen el radio-fármaco 2-[¹⁸F]-fluoro-2-D-glucosa (FDG).

Criterios de exclusión^{4, 17}:

Se excluirán de la revisión aquellos artículos que:

- Estén duplicados o desfasados por estudios subsiguientes (al mismo nivel de jerarquía y con el mismo propósito) de la misma Institución.
- Contengan insuficiente información para juzgar sobre la comparación entre casos y controles o que no informen sobre el proto-

colo del procedimiento seguido para obtener las imágenes; por ejemplo, si el análisis era visual o cuantitativo, el tipo de datos cuantitativos utilizados, etc.

III.e. Tipos de participantes

Se incluyeron estudios con enfermos con sospecha o confirmación de procesos oncológicos que se consideraron interesantes: próstata, linfomas, útero, tumores de origen desconocido (TOD), hígado, páncreas, testículo, ovario, vejiga urinaria, tiroides, sistema nervioso central, metástasis hepáticas y hepatomas, pulmón, nódulo pulmonar solitario, colon, mama y cabeza y cuello, que estuvieran en las situaciones clínicas siguientes:

- Diagnóstico primario de malignidad.
- Localización de tumor primario desconocido (que se sospecha por aumento de marcadores o por metástasis ganglionares).
- Estadificación pre-tratamiento.
- Evaluación de la respuesta del tumor al tratamiento.
- Evaluación de metástasis o recidivas en el seguimiento del paciente.
- Confirmación de recidiva vs radionecrosis.
- Detección de segundo tumor primario (especialmente en cánceres de cabeza y cuello).

III.f. Tipo de intervención

Como se ha indicado, el estudio se concreta al empleo de la Tomografía con Emisión de Positrones que utiliza la ¹⁸fluoro-deoxi-glucosa (¹⁸FDG-PET).

III.g. Tipo de medidas de resultado

Se utilizaron parámetros diagnósticos como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, precisión diagnóstica, prevalencia, cocientes de probabilidad positivo y negativo, la odds ratio y, si era posible, el análisis de la curva ROC y otros medidores de supervivencia/morbilidad o de calidad de vida (QALYs/DALYs).

III.h. Métodos en la selección de las referencias

- La selección de los artículos para ser incluidos (selección primaria) fue realizada con los resúmenes (abstracts) de forma independiente y sin conocimiento de los artículos seleccionados por el otro por dos investigadores (CAB y MVGM, ambos médicos nucleares con experiencia). CAB seleccionó 304 artículos y MVGM seleccionó 306. Índice kappa de 0,82 (EE: 0,21 con un IC al 95% de 0,779-0,862). Hubo 66 artículos seleccionados en los que no hubo concordancia entre ambos investigadores.
- Las discrepancias (n=66) se resolvieron utilizando en un 80% de los casos los artículos completos y en el resto los resúmenes o abstracts en una reunión entre los dos investigadores (CAB y MVGM) que habían seleccionado las referencias a incluir y el responsable de la Revisión Sistemática (MRG), llegándose a un mutuo acuerdo. De las referencias en las que hubo discrepancias respecto a su idónea selección se incluyeron 52 y se excluyeron 14, por lo que el número total de artículos incluidos en una primera selección fue de **324**.

Por consiguiente, cumplieron con estos criterios y fueron seleccionados de forma primaria 324 artículos.

Posteriormente y tras una extensa lectura de los artículos completos que se pudieron encontrar, fueron excluidos (exclusión secundaria) 76 artículos tras una reunión de consenso entre dos investigadores (MRG y CAB), cuyas referencias y motivos de rechazo se indican en la tabla 6.

Por lo tanto, fueron incluidos definitivamente **248** artículos.

De estos 248 artículos, 143 artículos analizaban la 18-FDG-PET en comparación con otras tecnologías diagnósticas y 105 artículos sólo contemplaban la 18-FDG-PET en exclusiva relación con el patrón tomado como referencia (*gold-standard*).

En la tabla 7 se aprecia la distribución de los artículos incluidos definitivamente (y que comparan la FDT-PET con otras tecnologías diagnósticas) por tipos de neoplasia; en las tablas 13 y 14 se distribuyen los mismos según

el nivel de evidencia alcanzado^{17,18} y por los niveles que les corresponden según Fryback y Thornbury^{37,38}.

III.i. Calificación de los artículos seleccionados definitivamente siguiendo criterios de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para pruebas diagnósticas^{39,40,41,42,43}

Criterios de calidad³⁰

- **Cuestiones genéricas** (diseño del estudio, prospectivo, randomizado, alocaión del enmascaramiento, etc.).
- **Cuestiones específicas** (duración del seguimiento, métodos para evaluar resultados, formas de aplicar la tecnología, etc.).

Este paso debe ser informado de forma transparente. Para cada estudio se debe informar cómo o de qué manera éste cumple los distintos aspectos de calidad. Una puntuación total que sintetice todos los aspectos puede ser también utilizada si se explica cómo se construyó la puntuación. Si se utiliza el sistema de puntuación los estudios que no alcancen un predeterminado umbral serán excluidos, pero entonces resultaría que diferentes puntuaciones totales darán lugar a diferentes umbrales, lo que conduciría a una diferencia inexplicable en los metaanálisis.

Se puede también utilizar una detallada *check-list* con puntuación de los diferentes aspectos de la calidad (Escala de componentes o component scale de J ni et al., 1999).

Algunos criterios para la estimación de la calidad pueden ser llamados *knock-out criteria*, lo que significa que los estudios que no los cumplan serán automáticamente excluidos, si se utilizan tales criterios se debe decir claramente cuáles son esos criterios y por qué se escogieron.

Los estudios originalmente encontrados que no cumplan los criterios de calidad serán ex-

cluidos. La documentación de los estudios excluidos debe ser aportada con las razones de su exclusión, como ya se indicó.

Transparencia en la evaluación de la calidad de los estudios³⁰

- Se debe informar y explicar los criterios de calidad aplicados sobre las cuestiones incluidas en la evaluación.
- Si se utiliza una puntuación, informar cómo se construyó dicha puntuación.
- Informar de los estudios encontrados que no fueron incluidos, con la razón de por qué no fueron incluidos.
- Informar de los resultados de la evaluación de la calidad de forma completa.

Una aproximación aceptable para informar sobre la evaluación de la calidad de los estudios es el uso de tablas, tal y como recomienda la DES, donde los ítems de calidad que se evalúan están listados y el grado con el que los estudios incluidos cumplen los requerimientos exigidos está documentado. Estas tablas deben ser completadas con una frase en la que se diga si el estudio fue incluido o excluido. El uso de tales tablas permite a los lectores evaluar y probar ellos mismos la calidad de los artículos.

DES2000, ejemplo:

prospectivo	enmascaramiento	seguimiento suficiente	incluido
estudio 1	no	sí	no

Etcétera.

En nuestro informe se han tenido en cuenta todos estos aspectos y no hemos utilizado ninguna puntuación excluyente, sino que hemos construido unas tablas con la calificación de la evidencia (utilizando diferentes escalas) para cada estudio incluido y el nivel de Fryback y Thornbury donde se considera cada artículo analizado.

Clasificación de la evidencia

Se utilizarán cinco tablas:

- Una utilizada por la VA-TAP¹⁷ con cuatro criterios de la MBE para la evaluación de pruebas diagnósticas, que es la que se utilizó en nuestra anterior Revisión sobre on-

cología¹ y también en el estudio de la VA-TAP¹⁷ sobre oncología y enfermedad de Alzheimer. Ver tabla 9.

- Otra modificada de Kent y Larson que utilizó la VA-TAP y la AETS en sus informes^{4,17,40,41}, que clasifica la evidencia en clases A, B, C y D, incluyendo criterios fundamentales y requisitos para incluir los artículos en estas clases. Ver tabla 10.
- Una tercera del MSAC 2000 australiano que considera los grados de recomendación de un artículo incluido. Ver tabla 11³.
- También una cuarta tabla sobre niveles de la evidencia y graduación de recomendaciones del Centro de Medicina Basada en la Evidencia del Reino Unido⁴⁴ (NHS R&D Centre for Evidence-Based Medicine), que ha sido preparada por Chris Ball, David Sackett, Bob Phillips, Brian Haynes y Sharon Straus, que se basa en la preparada por Suzanne Fletcher y Dave Sackett para la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Ver tabla 12. En esta tabla se consideran los requisitos que han de cumplir los artículos de pruebas diagnósticas para incluirlos en un grado determinado de recomendación, junto con los niveles de evidencia de dichos estudios. Los grados de recomendación son cuatro: A, B, C y D, y los niveles de evidencia se dividen en cinco clases con subdivisiones en a, b y c para las dos primeras clases, y en a y b para la tercera clase. La cuarta y quinta clases no tienen subdivisiones.
- Una última tabla según Fryback y Thornbury^{37,38} que clasifica los artículos en los niveles que corresponden en la jerarquía de eficacia diagnóstica: eficacia diagnóstica (exactitud diagnóstica y juicio diagnóstico), terapéutica, eficacia en resultados para los enfermos y eficacia social.

Los criterios de la MBE para estudios de evaluación de pruebas diagnósticas son los que se muestran en la tabla 9, que, como se ha dicho, es la que se utilizó en nuestra anterior Revisión sobre oncología¹ y también en el estudio de la VA-TAP¹⁷.

En cada trabajo se analizó el cumplimiento de cada uno de los cuatro criterios de dicha tabla, y su presencia o ausencia se hace constar en las tablas de resultados.

Adicionalmente se calificaron los trabajos seleccionados de acuerdo con su calidad metodológica siguiendo las categorías, criterios y

requisitos que se exponen en las tablas 10, 11 y 12.

También se asignaron los artículos seleccionados a los niveles que corresponden en la jerarquía de eficacia diagnóstica de Fryback y Thornbury (ver tabla 13).

Se trata de una escala o sistema jerárquico de clasificación de estudios sobre pruebas de diagnóstico por imagen, con arreglo a la cual se puede asignar un estudio a uno u otro nivel (ocasionalmente a más de uno) de acuerdo con la perspectiva más o menos localizada, global o trascendente del objeto y contenido del estudio⁴.

Fryback y Thornbury entienden que aunque una prueba diagnóstica tiene como finalidad básica e inicial proporcionar las mejores imágenes y los diagnósticos más exactos y precisos posibles, se debería analizar hasta qué punto dicha tecnología permite tratar a los pacientes de modo más eficaz y eficiente. Más aún, se debería conocer la contribución de la prueba diagnóstica a la mejora de la calidad de vida y la esperanza de vida de los pacientes. Imágenes perfectas obtenidas por medios muy sofisticados pueden contribuir de forma muy limitada a la mejora de los resultados clínicos en los pacientes⁴.

Conforme a ese marco conceptual, la escala de Fryback y Thornbury establece seis niveles de eficacia diagnóstica, que van desde la eficacia técnica a la eficacia global o social. En la tabla 13 se presentan dichos niveles, así como las medidas de resultados de eficacia que para cada uno de ellos suelen utilizar las publicaciones existentes.

De modo esquemático, las características y requisitos de los niveles de la escala de Fryback y Thornbury se exponen a continuación⁴.

Estudios de eficacia técnica (nivel I)

Aquellos referidos a la capacidad de la técnica para proporcionar imágenes fiables y reproducibles, coherentes con la finalidad diagnóstica perseguida.

La VA (TAP) incluye en este apartado estudios que, aunque su propósito explícito sea definir la exactitud diagnóstica, sus resultados se presentan de forma que las medidas de la exactitud diagnóstica no puedan ser duplicadas o interpretadas adecuadamente, o bien aquellos estudios en los que algunos pacientes incluidos en el trabajo no han sido tenidos en cuenta. En este informe se han incluido siete artículos (todos ellos de estudios que no

comparaban la PET con otras tecnologías) en este nivel, pero no se han tenido en cuenta, aunque cumplieran los criterios de inclusión, al tratar sobre aspectos puramente técnicos de la imagen.

Los requisitos exigidos para asignar un estudio a este nivel son mínimos, y se incluyen en él trabajos como series de casos sin controles, información sobre las características técnicas de las imágenes o de su proceso de obtención, estudios de posibilidades diagnósticas y estudios de correlación de cambios en las tasas de glucosa tras tratamiento.

Estudios de eficacia en la exactitud diagnóstica (nivel II)

Son aquellos estudios cuyo propósito es definir la exactitud diagnóstica y proporcionan medidas clínicas útiles (sensibilidad/especificidad), o bien éstas pueden ser calculadas a partir de los datos suministrados.

Los requisitos para incluir los trabajos en este nivel son más estrictos y deben cumplir, al menos en forma modificada, criterios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), tales como series de casos con controles internos, análisis ciego si la interpretación de la prueba es cualitativa.

Estos estudios pueden determinar el punto de corte óptimo obtenido por los análisis ROC o aplican puntos de corte óptimos previamente obtenidos. No obstante, es obligado ser cautos en la interpretación de parámetros de sensibilidad y especificidad obtenidos de series de casos con controles internos si la prevalencia de la enfermedad en la serie es alta. En este informe se han incluido 138 artículos (de los que comparan la PET con otras tecnologías diagnósticas) y 86 (de los que no comparan); en total, 224 en este nivel.

Eficacia para el juicio diagnóstico (nivel III)

Se trata de estudios cuyo objetivo es estimar la capacidad de la técnica para modificar el pensamiento diagnóstico del clínico. Para merecer esta calificación, los datos suministrados por el trabajo deben analizar la tendencia de la distribución de probabilidades del diagnóstico diferencial, o estimar diferencias subjetivas clínicas en las probabilidades diagnósticas antes y después de la prueba, o calcular el cociente de probabilidades de un resultado positivo y negativo de forma empírica y subjetiva en una serie de casos.

El requisito para incluir los trabajos en este nivel es que, además de cumplir los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para la evaluación de pruebas diagnósticas, el número de casos sin la enfermedad es mayor (o igual) al número de enfermos, de modo que la probabilidad pre-prueba de la enfermedad es del 50%.

No se han encontrado artículos que cumplieran los requisitos de este nivel.

Eficacia terapéutica (nivel IV)

En este nivel se incluyen aquellos estudios en los que se intenta establecer si la prueba diagnóstica modificó el tratamiento, ayudó a planificar el manejo terapéutico de los enfermos o evitó el uso de procedimientos médicos (terapéuticos o diagnósticos).

El requisito para incluir los trabajos en este nivel es que deben cumplir los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para la evaluación de pruebas diagnósticas o los autores consideran:

- cómo los resultados de la prueba cambian (o hubieran podido cambiar) el tratamiento y/o
- el porcentaje de veces que se evitaron procedimientos subsiguientes por los resultados de la prueba y/o
- el porcentaje de veces que se cambiaron los planes del tratamiento después de la prueba.

Se han encontrado 21 artículos (de los que comparan la PET con otras tecnologías diagnósticas) y 22 (de los que no comparan); en total, 43 que pudieron asignarse a este nivel.

Eficacia en resultados para los enfermos (nivel V)

Se incluyen aquí los estudios en los que se analiza la repercusión sobre la salud de los pacientes atribuible al uso de la prueba diagnóstica, en comparación con los resultados observados en los pacientes en los que no se usó.

Los requisitos para incluir un estudio en este nivel son la presentación de los resultados obtenidos con la PET comparados con aquellos que se hubieran obtenido sin la misma en un estudio de casos-controles, estudio de cohortes, o ensayo clínico randomizado, midiendo cambios en la calidad de la supervivencia (ajustada) o ganancia en años de vida

ajustados. (No se han encontrado artículos que cumplieran los requisitos de este nivel.)

Eficacia social (nivel VI)

En este nivel se incluyen los estudios que presentan un análisis coste/beneficio, coste/efectividad o coste/utilidad realizado desde una perspectiva social.

Se incluyen aquí aquellos trabajos o estudios que demuestran que los costes (desde una perspectiva social) y las consecuencias (eficacia, efectividad o utilidad) se determinaron para la PET y otra u otras tecnologías alternativas. (No se han encontrado artículos que cumplieran los requisitos de este nivel.)

Para ver una distribución de nuestros estudios incluidos que comparan y no comparan la PET con otras tecnologías conforme a los niveles de Fryback y Thornbury, ver las tablas 14, 15 y 17.

Metódica utilizada en este estudio para la clasificación de la evidencia

Todos los artículos incluidos definitivamente que comparaban la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas, cuyo número es de 143, fueron clasificados en una tabla que incluía los criterios de la VA¹⁷ para la clasificación de la evidencia, la clasificación de Fryback y Thornbury¹⁷, así como el nivel de evidencia y graduación de las recomendaciones del NHS R&D. CEBM⁴⁴. Ver tabla 15.

Los niveles de evidencia y graduación de las recomendaciones se analizaron de forma independiente por dos investigadores (CAB y MRG) para cada artículo incluido definitivamente que comparara la FDG-PET con otras tecnologías (n=143), alcanzándose un índice kappa de coincidencia para los niveles de evidencia del 0,75, con EE de 0,039 (95% IC de 0,671-0,825). Las discrepancias se resolvieron por consenso en una reunión en la que participaron los dos investigadores citados.

III.j. Resultados definitivos de la búsqueda bibliográfica

De un total de 3.293 referencias bibliográficas encontradas de un total de 385.174 escrutadas (años 1997, 1998, 1999, 2000 y 2001):

Se han obtenido los siguientes resultados, después de eliminar duplicados:

MEDLINE	535
EMBASE	109
CANCERLIT	91
REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS	31
TOTAL	766

De estas 766 referencias se obtuvieron los resúmenes o abstracts.

- 766 artículos quedaron después de eliminar los duplicados.
- Aplicando los criterios de selección (inclusión y exclusión) quedaron 324 referencias.
- 76 artículos fueron excluidos (exclusión secundaria) por los motivos que se indican en la tabla 6.
- Fueron incluidos definitivamente 248 artículos.
- De estas 248 referencias, 143 analizaban la ¹⁸FDG-PET en relación con otras pruebas diagnósticas y 105 sólo contemplaban la ¹⁸FDG-PET en exclusiva relación con el patrón tomado como referencia (patrón oro o gold-standard).

Tal como se ha dicho, en los siguientes tumores no ha habido límite por fecha: próstata, linfomas, útero, Tumores de Origen Desconocido (TOD), hígado, páncreas, testículo, ovario, vejiga urinaria, tiroides. Se han seleccionado artículos a partir de 01/01/1997 en los siguientes tumores: pulmón, Nódulos Pulmonares Solitarios (NPS), colon, mama, cabeza y cuello (ya que dichos tumores fueron contemplados en nuestra anterior Revisión¹, que incluía el análisis de dichos tumores hasta 1996), y desde 01/01/1998 para cerebro [el motivo es que nuestra Revisión titulada Informe sobre la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en neurología⁴ contempló dichos tumores hasta 1997].

Para comprobar la idoneidad de la inclusión de los artículos seleccionados se tomó una muestra aleatoria de aproximadamente el 11% de los artículos incluidos, que fueron reevaluados por dos investigadores (MRG y CAB) de forma independiente en cuanto a la idoneidad de su inclusión con coincidencia casi total [kappa de 0,929, EE de 0,050 (95% IC 0,831-1,026)].

Por lo tanto, 248 artículos de la revisión cumplieron los criterios de inclusión que se referían a la Eficacia Técnica, Eficacia Diagnóstica (eficacia en la exactitud diagnóstica) y Terapéutica.

De estos 248 estudios, 7 eran sobre Eficacia Técnica, 86 (de los artículos que no comparan la PET con otras tecnologías) + 138 (de los artículos que sí comparan) = 224 sobre Eficacia Diagnóstica y 22 (Ídem) + 21 (Ídem) = 43 sobre Eficacia Terapéutica (dan un total de 274 porque varios de los estudios han sido clasificados en más de un nivel de Fryback y Thornbury al mismo tiempo por abarcar diversos objetivos, por incluir subgrupos de enfermos con objetivos distintos, etc.).

Buena parte de los estudios PET identificados e incluidos definitivamente (42%) son trabajos sobre posibilidades de la tecnología o estudios preliminares de precisión diagnóstica; por otro lado, muchos estudios tienen defectos metodológicos significativos que tienden a sobreestimar dicha precisión. Pocos trabajos cumplían la mayoría de los criterios de MBE y la mayoría recibió calificaciones bajas en su calidad metodológica.

Las 7 referencias clasificadas de Eficacia Técnica no se tuvieron en cuenta por no presentar resultados en pacientes. Tampoco se incluyeron en el análisis de resultados clínicos los 105 artículos que no comparaban la FDG-PET con otras tecnologías debido a que el objetivo de esta Revisión es establecer la efectividad clínica de la FDG-PET vs otras tecnologías diagnósticas (ver sus características en la tabla 17).

Por consiguiente, en el análisis de resultados clínicos del capítulo IV sólo se han tenido en cuenta los 143 artículos en los que la FDG-PET se comparaba con otras tecnologías diagnósticas.

Para la distribución de estos artículos según el tipo de neoplasia considerada, ver tabla 7. En total se han considerado 16 tipos de neoplasias distintas. Las neoplasias en las que se ha detectado mayor número de artículos son los linfomas (n=22), cáncer colorrectal (n=20) y cáncer de cabeza y cuello (n=16).

En cuanto a la clasificación metodológica de estos 143 artículos, ver tabla 13; en dicha tabla se aprecia que hay un artículo clasificado como A, 40 artículos clasificados como B, 50 como C y 52 en clase D.

Para ver la clasificación de los artículos que comparan la PET con otras tecnologías según la neoplasia considerada y los niveles de Fri-

back y Thornbury, ver tabla 14. En ella se aprecia que existen 138 referencias de nivel II y 21 referencias de nivel IV; en total, 159. Como se ha comentado, este número excede al total de artículos (143) porque varios de ellos han sido clasificados en más de un nivel al mismo tiempo.

El análisis que se desarrolla en el capítulo IV (de resultados) se basa en el estudio de los datos de los estudios seleccionados e incluidos de estudios que comparan la FDG-PET con otras tecnologías según la metodología descrita.

III.k. Análisis del documento de indicaciones de la 18-FDG-PET coordinado por la AETS (Instituto de Salud Carlos III) y consensuado entre todas las AETS del Estado español en mayo de 2001⁷

Las indicaciones contempladas en este documento están basadas en el radiofármaco ¹⁸Fluorodeoxiglucosa (FDG-PET). El motivo de no haber incluido otros radiofármacos distintos, como la ¹⁸Fluorodopa, el ¹⁵OH₂, el ¹⁵CO₂, el ¹¹C-carfentanil o el ¹¹Cfluomazenil, etc., se debe a que del análisis de los 1.015 informes realizados hasta ahora sobre peticiones individualizadas de utilización de la PET en pacientes tramitadas a través del INSALUD central, sólo se ha contemplado la ¹⁸FDG, aunque empiecen a existir medios para realizar la exploración PET utilizando otro radiofármaco (concretamente la Dopa marcada).

La FDG-PET es el radiofármaco habitualmente empleado para el análisis del metabolismo tumoral o de las lesiones epileptógenas, por lo que es el que se emplea más frecuentemente en la clínica. Por ello, los informes de todas las Agencias de Evaluación del mundo analizados hasta ahora se refieren a la FDG-PET de forma casi exclusiva.

Para la confección de este documento se utilizaron, entre otras, las siguientes fuentes:

En **Cardiología** se partió de la base del informe publicado por la AETS en el año 1995. Dicho informe, a su vez, se basó en la evidencia existente a partir de informes de Agencias de EE.UU., lo que se complementó y actualizó a partir de los informes de 1999 de la INAHTA y de la NCCHTA británica y el informe australiano titulado Commonwealth Review of Positron Emission Tomography, de marzo de 2000, preparado por la MSAC.

En **Neurología** se utilizó la Revisión sistemática realizada por la AETS en junio de 1999, realizada con la metodología de la MBE conforme a una sistemática explícita, utilizada y publicada por la Veterans Administration (VA-TAP), y los mismos informes y Revisiones señalados en el anterior apartado.

En **Oncología** se ha partido de la Revisión sistemática realizada por la AETS en octubre de 1997, que incluía el resumen de la realizada por la Veterans Administration (VA) de EE.UU., más una ampliación llevada a cabo por la AETS respecto a las referencias bibliográficas del año 1996 con la misma metodología, pero enfocada primordialmente al tumor colorrectal maligno, el NPS y tumores pulmonares malignos no microcíticos. También se utilizaron los mismos informes y Revisiones ya citados.

También sirvió de base un informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) titulado "Tomografía por Emisión de Positrones (PET): Síntesis de investigación sobre efectividad en diferentes situaciones clínicas", de febrero de 2000, en el cual se realiza una revisión de los melanomas y linfomas conforme a la metodología de la VA previamente señalada. Se tuvieron en cuenta los documentos del Yale New Haven Hospital sobre Positron Emission Tomography Demonstration Project, Yale University-Veterans Affairs y de la HCFA de los EE.UU.

Es necesario hacer constar que todos estos trabajos citados son estudios realizados por distintas Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y, por lo tanto, se trata de Revisiones que no aportan datos primarios. Como complemento a las acciones antes descritas se realizó una sucinta revisión de la literatura del año 2000 en MEDLINE, cuya estrategia de búsqueda fue la siguiente:

Para tumores en general, se incluyó lengua: inglés; fecha: enero/2000 hasta octubre/2000; palabras clave o descriptores operativos y operadores lógicos: a) FDG-PET and TUMOUR (se encontraron 3 registros); b) FDG-PET and

CANCER (se encontraron 23 registros); c) FDG-PET and TUMOR (se encontraron 19 registros).

Para cáncer tiroideo, utilizando también el inglés como lengua, la búsqueda se amplió hasta abril/2001 y se utilizó también la palabra clave, FDG-PET and THYROID CANCER, con un total de 41 registros. En total se obtuvieron 86 registros y se seleccionaron 17.

Los criterios de selección fueron en general los siguientes: Referencias en lengua inglesa publicadas en revistas sometidas a revisión por pares (peer review) que suministren datos primarios. Estudios con un tamaño muestral ≥ 12 sujetos (no se incluyen estudios en animales). Estudios que utilicen el radio-fármaco 2-[18F]-fluoro-2-D-glucosa (FDG). Se excluyeron aquellas referencias o artículos que estaban duplicados o desfasados por estudios subsiguientes (al mismo nivel de jerarquía y con el mismo propósito), de la misma Institución, o que contenían insuficiente información para juzgar sobre la comparación entre la PET y las otras distintas tecnologías utilizadas.

Tampoco se incluyeron artículos referentes a la eficacia técnica por no presentar resultados en pacientes. Por lo tanto, la selección de los artículos se efectuó teniendo en cuenta primordialmente el número de pacientes estudiados y que dieran resultados comparables de sensibilidad (y otros parámetros diagnósticos) tanto en la PET como en otra(s) tecnología(s) diagnóstica(s), fundamentalmente de imagen.

Para la revisión de determinadas patologías, se examinaron artículos procedentes de los estudios realizados por la AETS para la confección de los informes que nuestra Agencia ha realizado sobre la FDG-PET y que, por consiguiente, aportan datos primarios. La estrategia de búsqueda y metodología utilizada tanto en el cribado (screening) de los mismos como los criterios de inclusión y exclusión aplicados y su clasificación según criterios de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) están descritos en los informes de la AETS sobre To-

mografía por Emisión de Positrones con Fluorodeoxglucosa (FDG-PET) en Neurología y Oncología Clínica no Neurológica, ya referenciados.

III.I. Manejo de los datos

Se aplicaron los criterios siguientes para volver a analizar los datos de los estudios seleccionados²⁸:

- El análisis incluyó a todos los individuos que entraron en los estudios seleccionados.
- El análisis mantuvo a los grupos de estudio de acuerdo con el procedimiento de asignación inicial.
- Se midió en todos los grupos de pacientes la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud diagnóstica y prevalencia.
- Los pacientes que no portaban la situación clínica considerada en cada estudio se consideraron como sujetos controles (control interno).
- Se consideraron dos tipos de estudios: a) los que comparaban la 18-FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas como el examen físico, marcadores tumorales, pruebas de imagen morfológicas y pruebas de imagen funcionales, y b) los que sólo comparaban la PET con la prueba estándar de referencia (*gold standard*). Estas reglas fueron acordadas por los investigadores antes de conocer los estudios seleccionados y los resultados.
- En los estudios incluidos se describen en las tablas de resultados los criterios de selección de los pacientes, de las intervenciones, de los diseños de los estudios, la definición de recidiva o metástasis, el tipo de medida utilizado, la prueba de referencia y la duración del seguimiento analizado, así como los criterios de calidad metodológica de los estudios incluidos.

IV. Resultados

IV.a. Resultados de algunas de las Revisiones analizadas

IV.a.1. Revisión sistemática realizada por la AETS¹ en 1997 y por la VA-TAP¹⁷ en 1996

La revisión sistemática de la literatura médica realizada por la VA (Veterans Administration) no encontró ningún artículo basado en la evidencia médica (MBE) que demostrara que la PET cambiaba la práctica médica, especialmente en lo referente al tratamiento, o bien que mejorara los resultados de dicho tratamiento para el paciente.

Esta Organización revisó la literatura (utilizando un protocolo definido que tenía en cuenta la eficacia diagnóstica, así como la calidad metodológica del estudio) hasta el año 1995, encontrando más de 3.000 artículos sobre la PET, pero sólo 72 (2%) cumplieron los criterios de muestreo para poder así ser examinados con detalle los artículos o estudios completos; 36 (50%) de ellos pudieron ser incluidos en los criterios de Medicina Basada en la Evidencia (MBE), ello representa un 1% de la muestra inicial.

Sólo la mitad aproximadamente de los estudios incluidos trataban sobre la exactitud (accuracy) diagnóstica, pero no todos éstos cumplieron todos los criterios de la MBE; cuando se estudió la calidad metodológica de los mismos se comprobó que los estudios sobreestimaban la exactitud diagnóstica y todos tenían fallos significativos metodológicos, por lo cual no se realizó metaanálisis.

Por otro lado, la revisión de las tecnologías alternativas indicaba que muchas de ellas tienen una exactitud diagnóstica comparable y que algunas de ellas han sido estudiadas con más rigor que la PET.

La Revisión de la VA se ha realizado sobre las patologías en las que la PET es más utilizada: Cabeza y Cuello, Colon y Recto, Mama, Cáncer de Pulmón y Nódulo Pulmonar Solitario.

La comparación de las tecnologías alternativas sólo ha sido posible en algunos casos y las

cifras de sensibilidad y especificidad son similares a las de la PET; sin embargo, en Cabeza y Cuello es posible que la PET sea más específica dependiendo de los criterios que se utilicen. En Cáncer de mama faltan datos, así como en Cáncer de pulmón. En Nódulos Pulmonares Solitarios la técnica más sensible es la PET.

En un análisis por áreas anatómicas se distinguió:

- *Recurrencias de Cáncer de Cabeza y Cuello:* el escaso número de enfermos (n=12) no permite sacar conclusiones definitivas, sólo se ha comparado la PET con la Resonancia Magnética (9 enfermos)-TAC (3 enfermos) con cifras respectivas de sensibilidades para la PET del 88% y 75% para la Resonancia Magnética-TAC, y especificidades del 100% para la PET y del 75% para la Resonancia Magnética-TAC.
- *En la respuesta al tratamiento de las Metástasis hepáticas del Carcinoma de Colon y Recto* no existe comparación con otras tecnologías, puede ser útil la PET para predecir la respuesta al tratamiento (sensibilidad 100%, especificidades del 75 al 90%).
- *En el diagnóstico de Cáncer de mama* no existe una marcada diferencia entre los valores de la Mamografía-Ecografía (sensibilidad del 86%) y la PET (sensibilidad del 91%), siendo superior la PET en especificidad.
- *En la detección de ganglios axilares metastásicos* en esta patología las sensibilidades de la PET van del 33% (lesiones de tamaño inferior a 2 cm) al 100%, pero sólo se ha comparado con la exploración clínica, que es inferior en general.
- *En cambio, en la respuesta a la quimioterapia en neoplasias avanzadas de Mama (afectación inicial ganglionar y afectación ganglionar residual)* es superior (en sensibilidad) la Mamografía y la Ecografía a la PET con especificidades iguales (100%). Hay un estudio de Holle con cifras similares para la FDG-SPECT en la detección de tumor primario de Mama, pero no es comparativo con la PET.
- *En cáncer de pulmón* no existe comparación con otras tecnologías en la enfermedad pri-

maria y en la afectación de ganglios mediastínicos parece bastante superior la PET (sólo se ha comparado con el TAC), con un valor predictivo positivo de 91% frente a 60% del TAC, pero cuando los valores se toman no para enfermos, sino para ganglios, la exactitud diagnóstica de ambos métodos no parece diferir tanto.

- Por último, en los *nódulos pulmonares solitarios* no existe comparación en el trabajo analizado, aunque los parámetros de la PET son muy altos (sensibilidad del 93%, especificidad del 88%), con exactitud diagnóstica del 92%

Por lo tanto, en la literatura médica analizada se han encontrado por parte de la VA y de la AETS (según criterios basados en la evidencia médica), desde el año 1982 hasta el 1996, 23 artículos incluíbles sobre eficacia tecnológica y 33 sobre eficacia diagnóstica.

No se encontraron artículos sobre Eficacia Terapéutica, Impacto en Resultados para los Pacientes o Impacto Económico-Social.

La VA concluyó que no se pudieron encontrar estudios que documenten que la PET cambia el tratamiento en los enfermos o que mejora los resultados para estos pacientes. Consideraban que la calidad de los artículos no es óptima, ya que sólo el 2% cumplen los criterios de muestreo y sólo un 1% los criterios de inclusión para un análisis MBE. Pensaban que los estudios sobreestiman la exactitud diagnóstica de la PET y que muchas de las tecnologías que compiten con la PET tienen una exactitud comparable.

En la revisión de la AETS del año 1996 se encontraron similares problemas respecto a la baja calidad de algunos de los trabajos publicados, al igual que la VA; por dicha razón sólo se han analizado 15 artículos. Se encontró que en la estadificación de *cáncer de pulmón* y en *nódulos pulmonares solitarios* la PET presenta datos superiores respecto a las tecnologías comparadas. Se consideró que para confirmar estos resultados (necesario por los errores metodológicos señalados), y ampliarlos a otras tecnologías no comparadas en los estudios hasta ahora analizados, sería conveniente realizar un ensayo clínico controlado y dirigido a estos dos tipos de enfermos.

IV.a.2. Revisión sistemática de la VA-TAP de 1998¹⁸

La VA concluye que los estudios sobre PET incluyen a pacientes muy seleccionados y, con

frecuencia, aquéllos no describen el tamaño, composición o estructura de la base referencial de donde fue extraída la muestra de enfermos. Todos los estudios tenían al menos uno de los sesgos metodológicos que tienden a hipervalorar la exactitud diagnóstica. Así mismo, decían que no está estandarizada la definición de lo patológico en la imagen PET, lo que limita la generalización de los resultados en diferentes Centros.

Los pocos estudios que tratan de la influencia de la PET sobre los cambios en la certeza diagnóstica y/o planificación del tratamiento son series de casos retrospectivos. Aunque algunos utilizan el cociente de probabilidades y los valores predictivos, la estimación de estos datos está sujeta a lo que se sabía del paciente antes de la prueba y a la derivación de los resultados de la PET con independencia de los resultados de otras pruebas.

IV.a.3. Revisión sistemática realizada por la AETS en 1999⁴

Tumores cerebrales

Del análisis de los trabajos dirigidos a establecer la relación entre la captación de la FDG-PET y el grado de agresividad celular (malignidad) de tumores cerebrales primarios, puede concluirse que, al igual que con otros radiotrazadores, existe una correlación positiva entre la actividad celular tumoral y la captación. Cuando se compara con otras técnicas gammagráficas (SPECT) que utilizan otros radioisótopos para este mismo fin diagnóstico, la FDG-PET no parece ser superior.

La correlación señalada entre la captación de FDG y la actividad celular tumoral permite a la PET distinguir entre tumores (gliomas) de alto y bajo grado de malignidad, o más o menos anaplásicos, pero no permite distinguir entre meningiomas primarios o recurrentes.

Cuando se compara con otras técnicas gammagráficas que utilizan otros radioisótopos para los mismos fines diagnósticos, la FDG-PET no parece ser superior y, en algún caso, presenta mayor variabilidad interobservadores.

Por lo que se refiere a la posible contribución de la FDG-PET al manejo de tumores cerebrales en la fase inicial (planificación de tratamiento) y/o en el seguimiento, debe señalarse como hallazgo relevante la capacidad de esta técnica para distinguir entre lesiones por radionecrosis y recidiva en tumores operados y radiados de diferente naturaleza. No obstan-

te, los dos trabajos seleccionados dirigidos a medir dicha capacidad arrojan datos de Se, Sp, VPP y VPN diferentes, atribuibles al empleo de métodos distintos para medir el grado o nivel de hiper-hipometabolismo, así como a diferente rigor metodológico. En el estudio más “favorable” a la FDG-PET no se describen los criterios usados para diagnosticar recidiva o radionecrosis con RM. No se indica que exista cegamiento cruzado en el estudio ni para la RM ni para la PET. El estudio puede estar sesgado al limitar el análisis *a posteriori* a una porción de la muestra inicial.

Adicionalmente, la FDG-PET se ha utilizado para planificar la realización de biopsia, cirugía o radioterapia, sin que en estas circunstancias haya información concluyente.

La correlación entre el grado de hipercaptación FDG y la evolución de la enfermedad (peor situación clínica y pronóstico) es coherente con las bases fisiopatológicas de esta tecnología diagnóstica, pero no es posible establecer a la luz de la literatura analizada la eventual utilidad clínica de la PET para esta indicación.

Debe señalarse como hallazgo importante, como se ha indicado, la capacidad de esta técnica para distinguir entre lesiones por radionecrosis y recidivas o lesiones residuales en tumores operados y radiados de diferente naturaleza, especialmente gliomas. En esta específica situación clínica la FDG-PET parece superior a la RM, si bien, y debido a que puede propocionar falsos positivos y negativos, hasta un tercio de los pacientes en esta situación pueden ser tratados inapropiadamente si sólo se utiliza la información FDG-PET.

IV.a.4. Revisión de Robert y Milne² de la NHS R&D HTA Programme de 1999

Esta Revisión se centra en determinar las prioridades y las cuestiones principales a investigar sobre la utilización de la PET en el Reino Unido, haciendo énfasis en los aspectos de coste-efectividad.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM): En el mejor de los supuestos, la PET puede evitar una biopsia y puede mejorar el control terapéutico. Los cambios en el manejo del paciente llegaron a un 41% tras la PET. La evaluación del paciente tras un ciclo de QT podría ser altamente coste-efectiva.

Cáncer de mama: La PET podría confirmar el diagnóstico del primario y realizar la estadifi-

cación de los ganglios axilares, lo que podría ser más coste-efectivo que los métodos estándares de imagen junto con la disección axilar. De nuevo la evaluación del paciente tras un ciclo de QT podría ser altamente coste-efectiva.

IV.a.5. Revisión de la INAHTA⁸ de 1999

Se trata aquí de una Revisión de los distintos informes y revisiones realizados por Agencias de Evaluación Sanitaria e Instituciones afines.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y Nódulo pulmonar solitario (NPS): Las distintas evaluaciones realizadas hasta la fecha no estaban de acuerdo sobre el grado en que la evidencia disponible apoyaba la utilización de la PET como herramienta estratégica para la estadificación del CPNM y el diagnóstico del NPS. La revisión cualitativa de la BCBSA-TEC (Blue Cross and Blue Shield Association) y los análisis cuantitativos de la ECRI (Emergency Care and Research Institute) de los EE.UU. dieron las más favorables conclusiones basadas en la evidencia publicada.

La BCBSA-TEC determinó que la FDG-PET cumplía los criterios para ambas indicaciones pulmonares, asumiendo que los resultados de la PET podrían cambiar el tratamiento del paciente.

Después de realizar análisis de la sensibilidad, la ECRI concluyó que la FDG-PET era coste-efectiva en la estadificación del CPNM ya que la PET podría confirmar la operabilidad del enfermo basada en un mediastino que ha dado negativo en el TAC. Sin embargo, la PET no era coste-efectiva cuando se utilizaba de manera precoz en el algoritmo diagnóstico o cuando se empleaba para diagnosticar la malignidad del NPS.

IV.a.6. Revisión de Fernández-Vieito R.⁵ de 1999

Con el título de “Tomografía por Emisión de Positrones (PET): Indicación de uso apropiado”, se trata de un trabajo realizado en el marco del Convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Subsecretaría de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III para la evaluación y estudios de Técnicas y Procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Es un proyecto dirigido por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) del

Departamento de Sanidad del Gobierno vasco. De sus tablas se pueden deducir las siguientes conclusiones:

Cáncer de pulmón: Es útil en la estadificación preoperatorio (Se y Sp mayores que el TAC), lo que evitaría actuaciones terapéuticas innecesarias y sería coste-efectivo. La exactitud diagnóstica de la PET para la detección y estadificación N es alta, este último es más exacto con PET que con TAC. Las gammacámaras proporcionan una gran exactitud diagnóstica. La combinación de PET y TAC mejora la estadificación preoperatoria en cáncer microcítico.

Cáncer de mama: El 93% de las lesiones detectadas a los 180 minutos postinyección.

Cáncer de cabeza y cuello: La PET es útil en la monitorización de la terapia combinada y en el pronóstico. Las gammacámaras son muy sensibles para la detección de recurrencias de tumor primero y muy exactas en la estadificación preoperatoria. La PET es muy útil en el DD de recidiva vs radionecrosis. No es útil en la estadificación N y M. La PET no mejora la detección de TOD; sin embargo, otro estudio (Aassar) dice que es útil.

Cáncer de colon y recto: Es más sensible y exacta que el TAC en la estadificación del cáncer recurrente y también es superior en el primario. El valor adicional de la PET unida al TAC ofrece una mayor exactitud en la estadificación.

Tumores cerebrales: La 2[C-11]-timidina-PET es más sensible que la FDG-PET en el DD de radionecrosis vs recurrencias.

IV.a.7. Revisión sistemática australiana³ de la MSAC, 2000

Melanomas: El informe australiano se concentra en estudiar el rendimiento de la PET en relación con la definición del papel que juega la cirugía en pacientes con metástasis potencialmente resecables, donde la PET arrojó sensibilidades de 93 a 100%. Además, esta tecnología diagnóstica indujo el cambio en el comportamiento terapéutico en 22 de los 100 enfermos estudiados. Debido al buen pronóstico que presenta el melanoma en los estadios I y II de la American Joint Commission on Cancer (AJCC), los esfuerzos deben focalizarse en asegurar que no existe afectación ganglionar y, si la hay, a realizar una resección terapéutica.

Cáncer colorrectal recurrente: En pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer colorrectal

que puede estar basada en datos clínicos, de imagen o por elevación de marcadores, la PET podría ayudar a contrastar esa sospecha. Los autores sugieren también la posibilidad de que ciertos pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento precoz en el caso en que no hubiera, aparentemente, recurrencias pero éstas fuesen detectadas en la PET. Sin embargo, ello no conduce a que en el citado informe se contemple o recomiende esta posibilidad exploratoria.

Las discrepancias entre la PET y el TAC sólo ocurrieron en el 10% de las recurrencias. Prácticamente la superioridad de la PET sólo se demostró en aquellos pacientes en los que los métodos convencionales diagnósticos dieron resultados equívocos, y concluyen diciendo que la Se y Sp incremental de la PET es pequeña, aunque la PET puede detectar un pequeño número de cánceres que hubieran pasado inadvertidos por el TAC. Por otro lado, la detección de las metástasis extrahepáticas es importante ya que evitaría cirugía innecesaria.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM): La PET es más exacta (aunque es difícil de cuantificar dicha exactitud) que los métodos de imagen convencionales en la detección de metástasis mediastínicas y distantes. La PET puede cambiar el manejo de los pacientes antes de la cirugía o radioterapia (especialmente si hay metástasis distantes o cambios en la estadificación N3). No existe evidencia directa de cómo este cambio afecta a los resultados que se obtienen con los enfermos. También este método diagnóstico suministra información útil respecto al pronóstico de los pacientes diagnosticados de un nuevo CPNM. La PET es potencialmente coste-efectiva en el manejo de los CPNM, pero los análisis hechos hasta ahora se basan en gran medida en presunciones no probadas del todo. Por último, el verdadero impacto del cambio en el manejo del paciente basado en la detección por la PET de ganglios mediastínicos afectados permanece sin aclarar.

Tumores cerebrales: Este informe que analizamos estudia el valor de la PET en la distinción de tumor cerebral residual en pacientes con masa cerebral tras tratamiento, y también se analizaron cinco artículos cuyo propósito era discutir la utilización de la PET en la estadificación del glioma y comparan esta estadificación realizada por esta tecnología con la estadificación histológica, la celularidad tumoral o con la presencia de anaplasia en muestras histológicas.

En el primer caso la Sp de la PET y de la IMT-SPECT fue del 100%, pero la IMT-SPECT fue más sensible. La PET influyó en el tratamiento en el 90% de los casos considerados (Deshmukh et al., 1996). Respecto al segundo caso considerado, los resultados son contradictorios (Di Chiro, 1982; Delbeke, 1995; Lippitz, 1996, contra Ishikawa, 1993). Por otro lado, Woesler et al. (1997) concluyen que no hay diferencias entre la PET y la IMT-SPECT en términos de evaluar el grado de malignidad.

No se puede sacar, por lo tanto, una conclusión definitiva sobre este tema, aunque parezca que la PET mejora la discriminación de tumores de alto/bajo grado respecto a la IMT.

IV.a.8. III Conferencia de consenso interdisciplinar alemana¹⁵ (Onko-PET III) del año 2000

Seleccionaron 533 referencias, de las cuales 122 cumplieron los criterios MBE. Los resultados fueron los siguientes:

- a) El grado 1a ó 1b (uso clínico establecido o probable) se consideró establecido para el diagnóstico de malignidad del NPS, de las masas pancreáticas y para determinar la naturaleza de las masas residuales tras QT en los linfomas malignos.
- b) La FDG-PET mejoraba la estadificación en el cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, linfoma maligno y en el melanoma maligno.
- c) La efectividad de la RT y/o QT se podía controlar mejor gracias a la FDG-PET en la enfermedad de Hodgkin y en el linfoma no hodgkiniano de alto grado.
- d) La reestadificación se mejoraba con la FDG-PET en los cánceres recurrentes de tiroides, colorrectal, cabeza y cuello, pulmón y melanoma maligno.

IV.a.9. Revisión de la AETMIS¹⁶ (Québec) de 2001

Esta Agencia concluye que, después de estudiar las evaluaciones recientes sobre la FDG-PET y de realizar una puesta al día de las publicaciones posteriores, los hechos probados sobre el comportamiento clínico de la PET son escasos pero, a su juicio, suficientes para apoyar el reconocimiento de la utilización clínica de la PET en oncología.

Existe muy poca información sobre el coste-efectividad de la PET, aunque sugieren que la PET podría ser eficiente en el cáncer de pulmón no microcítico.

Las utilidades clínicas estudiadas hasta ahora se basan en criterios de comportamiento o idoneidad clínica de la PET o bien de orientación terapéutica, y no sobre la medida de efectos sobre la supervivencia o la calidad de vida de los pacientes.

IV.a.10. Revisión del CEDIT¹² francés de 2001

Esta Revisión concluye diciendo que aunque en numerosas indicaciones el interés diagnóstico de la PET y su impacto sobre el manejo del paciente (alrededor del 40% de los enfermos oncológicos) no se discute, sin embargo, faltan casi totalmente las pruebas de su impacto clínico.

Hay muy poca información sobre la demostración de un efecto sobre la evolución del paciente. Muchas indicaciones están ahora bien documentadas en oncología respecto a la ¹⁸F-DG-PET, aunque dicha información no sea del todo correcta.

Las indicaciones emergentes o nuevas indicaciones oncológicas son igualmente muy numerosas. Sin embargo, la poca información disponible y las series relativamente escasas de enfermos deben atemperar esta constatación.

IV.a.11. Revisión danesa del Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering¹⁰ de 2001

Se trata de una Revisión de la literatura médica con vistas a la evidencia disponible en la utilización de la FDG-PET en oncología, cardiología y neurología.

Nódulos pulmonares solitarios (NPS): De los datos publicados se desprende que la FDG-PET tiene mucha mayor exactitud diagnóstica y que puede mejorar el diagnóstico de los NPS. No existen datos de supervivencia. Por otro lado, la alta prevalencia de los estudios indica un importante sesgo de selección que puede conllevar una sobreestimación de la exactitud diagnóstica.

Cáncer de mama: La PET parece un excelente método para la detección/exclusión de los ganglios axilares metastásicos. Sin embargo, de los datos existentes se desprende una falta

de seguridad para abolir las fuentes de errores o la falta de claridad metodológica. Los resultados preliminares arrojan un alto VPN, pero son necesarios estudios prospectivos con más alto nivel de evidencia.

Tumores pulmonares: La PET es útil en la identificación de los tumores primarios, en la estadificación mediastínica y en la identificación de metástasis lejanas. Es necesario proceder a una estandarización en la metódica de los trabajos.

Cáncer colorrectal: Existe poca evidencia hasta ahora y es necesario, para realizar estudios más valiosos, tener grupos de control más numerosos para evitar el sesgo de selección y análisis con cegamiento de los métodos de imagen empleados. Puede suministrar evidencia de recidivas en casos en los que las demás pruebas han resultado inicialmente negativas. Puede igualmente evitar operaciones innecesarias y ser efectivo al intervenir las metástasis solitarias. Es necesario realizar un estudio de coste-efectividad que incluya una investigación sobre la calidad de vida de los pacientes.

Melanoma maligno: La PET tiene el más alto valor diagnóstico en los melanomas localizados en cuanto al manejo quirúrgico. Su papel más importante es, sin embargo, el diagnóstico de las metástasis ganglionares o viscerales, con lo cual el manejo terapéutico del paciente es más racional, ahorrando intervenciones innecesarias o desproporcionadas.

Cáncer de cabeza y cuello: De los datos existentes se desprende que la PET puede tener un importante papel en la sospecha de recidiva tras RT. Aún no se conocen las implicaciones terapéuticas que ello puede conllevar. También parece asentado el valor potencial de la PET en los tumores primarios desconocidos con metástasis linfáticas, pero es necesario realizar más estudios para confirmar estos supuestos.

NOTA: La Revisión de la AETSA⁹ del año 2000 se comenta en el apartado IV.c de este capítulo de resultados.

IV.b. Melanoma maligno

En el informe denominado "Indicaciones de la ¹⁸F-DG-PET", de mayo de 2000, cuya elaboración fue coordinada por la AETS⁷ y posteriormente publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo (Ordenación de Prestaciones, CIT del SNS), se decía respecto a esta indicación de la FDG-PET:

Con el objeto de fundamentar las indicaciones de la PET para el diagnóstico de este tumor se ha utilizado el informe de la AETSA, el Program Memorandum for Intermediaries/Carriers de la HCFA de los EE.UU., una revisión no sistemática de la bibliografía utilizada en la Revisión sistemática sobre oncología de la AETS, el informe de la Yale New Haven Hospital. Positron Emission Tomography Demonstration Project y la revisión australiana titulada Commonwealth Review of Positron Emission Tomography, de marzo de 2000, preparada por la MSAC. También se utilizaron los informes de 1999 de la INAHTA y de la NCCHTA británica, además de estudios de referencias incluidas en los estudios seleccionados y bibliografía aportada por especialistas consultados.

La incidencia del melanoma maligno está aumentando con más rapidez que otras patologías tumorales malignas. Los melanomas pueden metastatizar en cualquier parte del cuerpo, siendo muy difícil predecir la localización de estas metástasis. A causa de la pobre respuesta a la inmunoterapia y quimioterapia es importante detectarlas con rapidez y extirparlas, ya que el pronóstico de un enfermo con metástasis distante es de 4 a 6 meses de vida.

Para la estadificación de los melanomas se utilizan diversas técnicas como radiografía de tórax, ultrasonidos, TAC, RM, gammagrafía, biopsias, etc. La ventaja que ofrece la PET se basa en que, con un solo examen, se tiene una visión del cuerpo entero. Ello puede suministrar información importante sobre la malignidad del proceso patológico. Por lo anterior, se está utilizando la PET para la estadificación de los melanomas siempre que las lesiones sean mayores de 5 mm.

Aunque no pueden olvidarse las limitaciones metodológicas de los estudios originales en los que se basan las revisiones, las conclusiones del informe de la AETSA recogen que la revisión de los trabajos sobre estadificación sugiere un buen comportamiento de la PET (sensibilidad, especificidad y exactitud) en la detección de metástasis ganglionares.

El informe australiano se concentra en estudiar el rendimiento de la PET en relación con la definición del papel que juega la cirugía en pacientes con metástasis potencialmente resecables, donde la PET arrojó sensibilidades de 93 a 100%. Además, esta tecnología diagnóstica indujo el cambio en el comportamiento terapéutico en 22 de los 100 enfermos estudiados. Debido al buen pronóstico que presenta el melanoma en los estadios I y II de la Ameri-

can Joint Commission on Cancer (AJCC), los esfuerzos deben focalizarse en asegurar que no existe afectación ganglionar y, si la hay, a realizar una resección terapéutica.

En estos casos la PET puede ser útil en la evaluación tumoral con una sensibilidad que se sitúa en un rango del 74 al 94%, una especificidad que va del 67 al 93% y una exactitud diagnóstica del 92%. Comparada la PET con el TAC, la ultrasonografía y la gammagrafía planar, estas técnicas dieron valores para la sensibilidad inferiores a los de la PET (55, 74 y 18%, respectivamente). En cuanto a los valores de especificidad, el TAC y la ultrasonografía dan cifras similares o superiores a la PET.

Como elemento a destacar, la utilidad clínica de esta técnica consiste en su capacidad de determinar si existe afectación ganglionar y si la intervención quirúrgica sería efectiva en este contexto y en el tratamiento del paciente con sospecha de recurrencia operable.

Análisis de la Revisión Sistemática holandesa de G. Sophie Mijnhout y cols.¹¹ de 2001

Metodología empleada

Se trata de una excelente Revisión que nos fue recomendada por la VA-TAP. Al ser reciente —se ha publicado en abril del 2001— nos pareció redundante realizar una búsqueda y análisis sobre el tema de los melanomas malignos. Por lo tanto, los datos respecto a los resultados de la ¹⁸FDG-PET en los melanomas malignos se basan en este estudio que intentamos resumir a continuación:

a) La metodología utilizada en este trabajo se basa en una búsqueda realizada en MEDLINE, EMBASE y Current Contents sin restricciones lingüísticas. La estrategia de búsqueda y las palabras clave y términos MeSH utilizados son correctos. Los criterios de inclusión/exclusión son adecuados, aunque aceptan trabajos con sólo 10 sujetos.

b) Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos se utilizó la lista de criterios para evaluar la validez interna y externa de los estudios diagnósticos recomendada por el Grupo de Trabajo de Métodos Cochrane de Revisiones Sistemáticas de pruebas diagnósticas y de cribado, también utilizada en nuestra Revisión. Los criterios de validez interna se utilizaron para identificar las limitaciones metodológicas en detalle de los artículos seleccionados. Los criterios de validez externa se utilizaron con motivos descriptivos.

c) Se utilizó un formato estandarizado para la recogida de datos.

d) El análisis de los datos se realizó de forma cualitativa utilizando la tabla de la NHS R&D CEBM lo que da la Fuerza de la evidencia y también utilizada en nuestra Revisión. Por último, se realizó también un análisis cuantitativo (metaanálisis): para cada estudio incluido se calculó la Se, Sp, VPP, VPN y la PD, utilizando una tabla de 2X2 si era posible. La Se y Sp fueron agregadas tras su conversión a logaritmos naturales.

e) Previamente se calculó la DOR (diagnostic odds ratio) o medida del poder discriminativo de la prueba analizada. Dada la heterogeneidad de los datos, la agregación de los DOR se hizo tras conversión logarítmica [Ln(DOR)].

f) En segundo lugar, la heterogeneidad estadística de la Se y Sp en los distintos estudios se probó con una prueba de independencia de chi-cuadrado con k-1 g.l. Si la Se y Sp resultaban homogéneas se agregaban directamente sin más. Si resultaban heterogéneas la razón de tal se examinaba con la correlación de Spearman, midiendo la extensión de la correlación entre la Se y Sp. Si el factor de correlación era $>0,6$, las diferencias entre estudios se explicaban mayormente por la existencia de diferentes puntos de corte en una curva ROC sumaria (SROC). Si la correlación era menor, la heterogeneidad era explorada por análisis de subgrupos basados en una hipótesis a priori.

g) Se realizó una meta-regresión para evaluar la influencia de diferentes fuentes de variación sobre la exactitud diagnóstica utilizando el punto de corte empleado, los criterios de validez externa e interna a los que ya se ha hecho referencia, los criterios de la prueba analizada y sus puntuaciones fueron usados como variables independientes en el análisis univariable de la meta-regresión.

h) Se determinó si la Se y Sp (en referencia a pacientes, exploraciones y grupos ganglionares, respectivamente) podían ser comparadas, especialmente en el caso de más de una exploración o grupo ganglionar por paciente.

i) Una línea de regresión se adaptó como una curva SROC de los diferentes estudios incluidos con la Se (tasa de VP) en el eje de las y, y la 1-Sp (tasa de FP) en el de las x. No se realizó meta-regresión multivariada debido al corto número de estudios.

j) Finalmente, se realizó análisis de subgrupos para estadificación regional vs sistémico, para los estadios I, II, III y IV de la AJCC, para

interpretaciones de la PET ciegas vs no ciegas en referencia al estándar, para ganglio centinela vs no ganglio centinela como prueba de referencia y para una prueba de referencia válida vs no válida. Dentro del grupo de estudios que examinan el papel de la PET para la estadificación regional, los estudios que utilizan PET de cuerpo entero se combinaron con los que aplicaban la PET regionalmente, a causa de que los estudios de PET de cuerpo entero daban resultados para los grupos de ganglios regionales solamente.

Resultados

Se incluyeron 11 artículos. En 6 estudios se analizaron las metástasis distantes y 4 evaluaron la FDG-PET en detección de metástasis regionales linfáticas; finalmente, un artículo estudió ambos supuestos.

Evaluación de la calidad: 6 estudios cumplieron más del 50% de los criterios de validez interna. Sólo en 2 artículos cada paciente tuvo una prueba válida de referencia. En el 44% de los enfermos la prueba de referencia se aplicó de manera estandarizada. El cegamiento brilló por su ausencia (tan sólo en un estudio se realizó). En el 73% de los estudios la prueba de referencia sólo se realizó en pacientes seleccionados. Los pacientes fueron presentados consecutivamente en sólo 2 estudios. Los criterios de inclusión se describieron en 9 artículos (82%), pero los criterios de exclusión sólo en 4 artículos (36%). Por último, se describieron apropiadamente en 9 artículos las pruebas previamente conocidas por el médico que iba a interpretar la PET.

Metodología PET aplicada: En todos los artículos incluidos la metodología de la PET se describe con suficiente detalle. Se definió en 8 artículos el concepto de un resultado positivo para la PET. En 7 estudios la PET se aplicó de forma estandarizada. La PET se evaluó de forma independiente de toda información clínica solamente en 3 artículos. Ciertos pacientes fueron excluidos porque la PET no era factible o los resultados de la misma eran indeterminados (en 3 estudios). En 3 estudios no se sabe con claridad si se excluyeron pacientes. Sólo en 1 estudio se describe la reproducibilidad de la PET.

Análisis cualitativo: 10 de los 11 estudios tuvieron un nivel de evidencia 4 con un grado de recomendación C. Sólo un estudio tuvo un nivel de evidencia 2b con un grado de recomendación B. Hubo 4 estudios que no fueron considerados en el metaanálisis.

Análisis cuantitativo (metaanálisis): 7 artículos fueron incluidos. La prueba de heterogeneidad no fue significativa ($Q=11,56$) para la especificidad pero sí para la sensibilidad ($Q=55,38$), con 6 g.l., debido a la baja Se ($Se=17\%$) de un artículo (Wagner y cols.). El factor de correlación fue de $-0,786$ para los 7 estudios, indicando que las diferencias entre estos estudios se pueden explicar por diferentes puntos de corte en una curva ROC sumaria (SROC).

El estudio citado de Wagner era claramente un outlier, con un DOR de 4,4 (95% CI, 0,9-21,5), comparado con los DOR de los otros 6 estudios, que van desde cifras de 22 a 67, y tenía un punto de corte diferente a los otros. Este estudio de Wagner fue el único que utilizó como prueba de referencia el ganglio centinela. Este estudio fue excluido de otros análisis de covariables en el análisis de meta-regresión.

Aun así, la Se permaneció heterógena ($Q=20,06$, 5 g.l.), ahora el factor de correlación era de $-0,657$ y, por lo tanto, fueron descritos por una curva SROC. El área bajo la curva era de 0,93 y representa el alto poder discriminativo de la PET. Los estudios en los que la Se y la Sp se refieren a enfermos, exploraciones (scans) y grupos de ganglios fueron similares. La Se agregada de los 6 estudios fue de 0,78 (95% CI, 0,70-0,84) y la Sp agregada fue de 0,88 (95% CI, 0,82-0,92). El DOR agregado fue de 33,1 (95% CI, 21,8-54), indicando que la PET es un método útil para la detección de metástasis en los melanomas malignos.

No se pudo realizar comparación entre la PET y otros medios diagnósticos convencionales por la pobreza de datos sobre Se y Sp en estos estudios sobre dichos medios diagnósticos.

El análisis de meta-regresión no mostró asociación con el punto de corte ni con ninguna de las covariables o características de los estudios. El análisis de subgrupos indicó que la exactitud diagnóstica de la PET para la estadificación sistémica (DOR=36,6; 95% IC, 19,3-68,9) era mejor que para la estadificación regional (DOR=19,5; 95% IC, 6,4-59,4), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Cuando se utiliza en la estadificación regional, la PET fue más exacta en pacientes con estadio III que en los que tienen estadios I y II, aunque tampoco fueron estas diferencias estadísticamente significativas. No se pudo realizar análisis de subgrupos entre la estadificación sistémica y el estadio IV por falta de datos.

IV.c. Medicare

Medicare aprobó la financiación de estudios PET-FDG en la caracterización del NPS y estadificación inicial del cáncer de pulmón no microcítico desde enero de 1998. A partir de julio de 1999, amplió la financiación de PET-FDG en casos de sospecha de recurrencia de carcinoma colorrectal por elevación de los niveles del antígeno carcino-embriionario (CEA) a la estadificación y reestadificación de los linfomas y para evaluar la recurrencia de los melanomas. Y recientemente, desde julio de 2001, se incluyen, además, el diagnóstico, estadificación y reestadificación del cáncer de pulmón no microcítico, linfomas, carcinoma colorrectal, melanoma, cáncer de esófago y cáncer de cabeza y cuello, refiriéndonos únicamente a las indicaciones en el campo de la Oncología.

IV.d. Estudios seleccionados e incluidos en nuestra Revisión Sistemática que aportan datos primarios y que comparan los resultados de la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Estos estudios se van a analizar por: A) localización tumoral, y B) por indicaciones clínicas, con una breve introducción en algunos casos tomada del informe sobre indicaciones de la ^{18}F FDG-PET elaborado bajo la coordinación de la AETS⁷ en mayo de 2000.

A. Por localización tumoral

IV.d.A.1. Cáncer del sistema nervioso central

En el informe denominado "Indicaciones de la ^{18}F FDG-PET", de mayo de 2000, cuya elaboración fue coordinada por la AETS⁷ y posteriormente publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo (Ordenación de Prestaciones, CIT

del SNS), se decía respecto a esta indicación de la FDG-PET:

Para las indicaciones de la PET en esta situación clínica se ha utilizado el informe de la VA (Veterans Administration) de los EE.UU., el de la AETS sobre neurología y una revisión no sistemática de la literatura del año 1998 realizada por la AETS. Además, se tuvo en cuenta la revisión australiana titulada *Commonwealth Review of Positron Emission Tomography*, de marzo de 2000, preparada por la MSAC, y se utilizaron los informes de 1999 de la INAHTA y de la NCCHTA británica.

En el tratamiento de los tumores del Sistema Nervioso Central se han introducido técnicas tales como la radioterapia intersticial, la braquiterapia y la radiocirugía estereotáxica, que permiten una mayor supervivencia de los pacientes. Como contrapartida, existe una mayor incidencia de daño cerebral postradioterapia, que se suele producir en un 50% de los casos tras radiocirugía y en un 65% tras radioterapia intersticial.

Transcurrido un cierto período de tiempo, el paciente puede experimentar nuevamente síntomas que dependen de las secuelas de la terapia o bien de una recidiva, siendo en muchas ocasiones difícil diferenciar una causa de otra, lo que dificulta la conducta terapéutica que se debe seguir.

Las técnicas de imagen anatómicas o funcionales (TAC, RM, SPECT) son poco específicas en dicho diagnóstico diferencial. Existen algunos datos en la literatura científica que indican que, en algunos enfermos diagnosticados de tumor del Sistema Nervioso Central, las imágenes PET craneales de enfermos que han sido tratados e irradiados pueden ser efectivas para la diferenciación entre radionecrosis y recidiva post-tratamiento.

La sensibilidad de la PET varía, según los trabajos y protocolos empleados, del 73 al 100%. La especificidad del PET es del 56 al 100% y los valores predictivos positivos y negativos son 80 y 46%, respectivamente. Comparada con la RM la PET resulta ser superior, ya que la RM presenta una sensibilidad del 37,5% en el caso de recidivas tumorales y del 0% en radionecrosis.

El informe australiano de la MSAC estudia el valor de la PET en la distinción de tumor cerebral residual en pacientes con masa cerebral tras tratamiento. También analizaron 5 artículos cuyo propósito era discutir la utilización de la PET en la estadificación del glioma y comparan esta estadificación realizada por esta tecnología con la estadificación histoló-

gica, la celularidad tumoral o con la presencia de anaplasia en muestras histológicas.

En el primer caso la Sp de la PET y de la IMT-SPECT fue del 100%, pero la IMT-SPECT fue más sensible. La PET influyó en el tratamiento en el 90% de los casos considerados (Deshmukh et al., 1996). Respecto al segundo caso considerado, los resultados son contradictorios (Di Chiro, 1982; Delbeke, 1995; Lippitz, 1996, contra Ishikawa, 1993); por otro lado, Woesler et al. (1997) concluyen que no hay diferencias entre la PET y la IMT-SPECT en términos de evaluar el grado de malignidad.

No se puede sacar, por lo tanto, una conclusión definitiva sobre este tema aunque parezca que la PET mejora la discriminación de tumores de alto/bajo grado respecto a la IMT-SPECT, concluye el informe australiano.

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido finalmente 4 artículos^{121,122,123,124} (2 retrospectivos, 2 prospectivos), que incluyen series de casos, todos ellos de eficacia diagnóstica. Su clasificación metodológica fue de nivel C. Todos con grupo control y el número de pacientes considerados estaba en el intervalo de 23 a 47.

Para Ricci y cols.¹²¹, la PET muestra hipercaptación de FDG tanto en la recurrencia tumoral como en las áreas de necrosis postradio-terapia, por lo que para estos autores la PET-FDG no resulta útil clínicamente ni debe basarse en ella la actitud terapéutica en casos de sospecha de recurrencia tumoral.

Chao y cols.¹²² consideran que la PET-FDG no es adecuada para diferenciar entre recidiva/radionecrosis por sí sola, aconsejando el coregistro de PET y RM, que permite elevar su sensibilidad al 86%.

En el estudio de Bader¹²⁴ la IMT-SPECT permite una mayor detección de las recurrencias tumorales de bajo grado que la PET-FDG, siendo ambas técnicas similares en los de alto grado. Por el contrario, la captación de FDG presenta una correlación significativa con el grado de malignidad histológico que no presenta la IMT, por lo que la PET-FDG puede ser útil en casos de sospecha de aumento en el grado de malignidad en el tumor recurrente.

En el diagnóstico primario de tumores cerebrales previo a cualquier tratamiento, el 201Tl resulta más sensible que la PET-FDG y PET-MET (Sasaki y cols.¹²³) en la determina-

ción del grado histológico del tumor, aunque la PET-FDG presenta mayor especificidad y valor predictivo positivo que el 201Tl. La PET-MET resulta más útil que la PET-FDG tanto para realizar diagnóstico diferencial benignidad/malignidad como para determinar la extensión de los tumores.

IV.d.A.2. Cáncer de cabeza y cuello

En el informe denominado "Indicaciones de la ¹⁸FDG-PET", de mayo de 2000, cuya elaboración fue coordinada por la AETS⁷, se decía lo siguiente:

Para analizar las indicaciones de utilización de la PET en el diagnóstico de este tumor, se ha utilizado el informe de la VA (Veterans Administration) de los EE.UU., el de la AETSA y el de la AETS y, también, el informe de la Yale New Haven Hospital. Positron Emission Tomography Demonstration Project. Además, se tuvo en cuenta una revisión de la bibliografía del año 2000 realizada por la AETS.

Existen algunos datos en la literatura científica que indican que en los carcinomas de cabeza y cuello las imágenes PET pueden ofrecer un método efectivo para determinar el manejo apropiado de su proceso patológico. Los tumores malignos de cabeza y cuello (de células escamosas que se originan en el tracto aerodigestivo superior) son aproximadamente el 5% de los tumores malignos. Desde el advenimiento de la terapia combinada han bajado las recaídas supraclaviculares. Se pueden desarrollar simultáneamente cánceres independientes en dicha región anatómica por la actuación sinérgica de múltiples carcinógenos.

Los estudios anteriores no fueron capaces de demostrar con absoluta certeza la superioridad de la PET en esta situación clínica, aunque parecía ser más específica la PET. Recientes estudios han demostrado el valor de la FDG-PET en la evaluación de la afectación ganglionar linfática en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello. La FDG-PET identificó todas las lesiones primeras vs sólo un 78% detectadas por el TAC. De igual modo, la PET mostró la mejor correlación con los datos histológicos (88%) comparada con la Ecografía-PAAF, TAC y Ecografía sola.

La supervivencia del tumor de Cabeza y cuello (60%) no ha variado desde el advenimiento de la terapia combinada (cirugía + radio-terapia) a causa de las metástasis distantes y de los segundos tumores primarios. Detectar rápidamente las recurrencias bajaría la mortalidad.

Los estudios previos se han hecho en pacientes sospechosos de tenerlas, lo cual puede dar lugar a sesgo y además evita la detección subclínica. Por ello se ha realizado un estudio prospectivo de la 18-FDG-PET en el período de un año tras tratamiento en pacientes portadores de un Carcinoma de Cabeza y Cuello.

La sensibilidad y el valor predictivo negativo de la PET fue del 100% en estos casos, la especificidad y el valor predictivo positivo estuvo en torno al 93%, con una precisión diagnóstica del 97%; las cifras correspondientes del examen físico fueron, respectivamente, del 44, 61, 100 y 61% para la sensibilidad, VPN, Sp y VPP, con una precisión diagnóstica inferior (70%). Comparando la PET con las otras modalidades de imagen (TAC+Rx+RM), éstas dieron unos valores del 38, 55, 86 y 75%, respectivamente, con una precisión diagnóstica del 60%.

Estudios epidemiológicos han establecido que los segundos tumores primarios en cabeza y cuello aparecen a una tasa anual del 3%, con una incidencia después de 5 años del 10 al 40%. El 90% de los segundos tumores primarios aparecen metacrónicamente (6 meses tras el tumor índice), la mayoría de ellos en pulmón, esófago y/o en sitios previamente radiados u operados. Es importante detectarlos precozmente ya que los segundos tumores primarios son la principal causa de muerte en los estadios precoces.

En estas situaciones clínicas la radiología y el examen físico no son suficientes en muchos casos. La FDG-PET ha mostrado una aceptable sensibilidad en detectar recurrencias en pacientes post-tratados, así como que es capaz de detectar tumores primeros ocultos en pacientes con metástasis cervicales. La FDG-PET incrementó significativamente la tasa de detección de los segundos tumores primarios con $p=0,016$ y, comparada con otros métodos diagnósticos rutinarios, mejoró sensiblemente la tasa diagnóstica ($p=0,031$).

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido finalmente 16 artículos (4 retrospectivos, 9 prospectivos y 3 no especificados)¹²⁵⁻¹⁴⁰, todos de eficacia diagnóstica. Hubo 3 artículos de clase B, 6 de clase C y 7 de clase D. Todos con grupo de control. El intervalo del número de enfermos era de 12 a 188.

En la estadificación T del tumor primario, la PET tiene una validez limitada por su falta de definición anatómica (Hanasono y cols.¹³³), mientras que tanto para la estadificación ganglionar cervical como para detección de recurrencias tumorales es superior a las demás técnicas de imagen, y los complementa en el diagnóstico de tumores de origen desconocido (TOD).

Una correcta estadificación ganglionar resulta crucial para planificar el tratamiento y como factor pronóstico de gran significación. En este aspecto, la PET resulta superior a los demás métodos de imagen porque no basa su diagnóstico en el tamaño ganglionar, sino en la actividad metabólica del tejido allí existente (Se 80-100%, Sp 85-94%, VPP 57-90%, VPN 92-100%, PD 85-95% de la PET, frente a Se 65-88%, Sp 40-85%, VPP 40-88%, VPN 72-98%, PD 53-90% de los MDC).

A lo anterior se une la ventaja de realizar estudio de cuerpo completo en la misma exploración, permitiendo detectar posibles metástasis a distancia.

La PET-FDG es más segura para el diagnóstico diferencial entre recurrencia tumoral y cambios fibróticos y/o necróticos post-tratamiento que la TAC o RM, teniendo un importante papel en la detección precoz de dichas recurrencias (Slevin y cols.¹³⁸).

En el estudio de Li y cols.¹³⁶ parece que la obtención del SUV no incrementa de forma significativa la eficacia diagnóstica de la PET en comparación al análisis visual.

La PET-FDG puede resultar útil para determinar el lugar más adecuado para realizar la biopsia (Safa y cols.¹³⁴).

En ocasiones, nos encontramos ante metástasis ganglionares cervicales de tumor de origen desconocido a pesar de un completo estudio de extensión. En estos casos la PET presenta una capacidad diagnóstica superior a otras técnicas (Se 75-85%, Sp 80%, VPP 60-92%, VPN 89%, PD 73-79% de la PET, frente a Se 33%, Sp 64%, VPP 20%, VPN 78%, PD 57% de la TAC).

Por último, en la monitorización del tratamiento la PET muestra una mayor especificidad (Sp 73-83% de la PET, frente a 33-50% de la TAC) que las técnicas morfoestructurales, diferenciando los pacientes que responden al tratamiento y los que no responden, en los que permitirá modificar la pauta terapéutica de forma precoz.

IV.d.A.3. Tiroides

En el informe denominado "Indicaciones de la ^{18}F FDG-PET", de mayo de 2000, cuya elaboración fue coordinada por la AETS⁷, se decía lo siguiente:

Para analizar las indicaciones de utilización de la PET en el diagnóstico de este tumor, se ha utilizado fundamentalmente una revisión de la bibliografía del año 2000 realizada por la AETS.

Existen algunos datos en la literatura científica que indican que en los carcinomas de tiroides las imágenes PET pueden ofrecer un método efectivo para determinar el manejo apropiado de su proceso patológico, especialmente en los carcinomas diferenciados cuando el radioyodo es negativo y hay sospecha de recurrencias/metástasis y la tiroglobulina está elevada.

En los carcinomas medulares tiroideos (que frecuentemente presentan dificultades diagnósticas), cuando el TAC u otras pruebas morfológicas fallan y existe sospecha de recurrencias/metástasis por la elevación de la calcitonina, la FDG-PET puede ser útil, aunque también se puede utilizar el ^{111}In -octeótrido, el $^{99\text{mTc}}$ - (V) -DMSA, el $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -MIBG y la gammagrafía anti-CEA.

La gammagrafía de cuerpo entero utilizando ^{131}I es la técnica funcional de imagen más importante utilizada durante el tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer tiroideo diferenciado, pero en muchos enfermos el tejido neoplásico no concentra yodo y no puede ser localizado. Además del talio, sestamibi y tetrofosmin, se ha utilizado la FDG-PET.

En comparaciones directas la FDG-PET tiene la mejor sensibilidad (más del 80% en casos con radioyodo negativo), este método debe utilizarse cuando haya sospecha de recurrencia/metástasis con tiroglobulina elevada y radioyodo negativo, aunque también tienen suficiente sensibilidad los radiotrazadores con $^{99\text{mTc}}$. La FDG-PET se utiliza con relativo éxito (50%) en la detección de tumores tiroideos ocultos, cuya incidencia va del 1 al 10%.

En un estudio multicéntrico de carcinomas diferenciados de tiroides (n=222) se compara la FDG-PET con la gammagrafía total corporal con yodo, la $^{99\text{mTc}}$ -MIBI y la gammagrafía con ^{201}Tl . La sensibilidad de la FDG-PET fue del 75%, subiendo a un 85% para el grupo de enfermos con radioyodo negativo. La especificidad de la PET fue del 90%.

Otras técnicas dieron peores resultados en cuanto a la sensibilidad (Se y Sp del 50 y 99% para el radioyodo y del 53 y 92%, respectivamente, para la MIBI/Talio). En el carcinoma metastásico papilar con radio yodo negativo la sensibilidad de la PET fue del 91% comparada con la ecografía, que sólo tuvo una sensibilidad del 54%.

Concluyen que la FDG-PET se debe utilizar cuando exista sospecha de metástasis y/o recurrencias, en particular en casos con tiroglobulina elevada y radioyodo negativo.

En otro estudio el valor predictivo positivo de la PET fue del 83%, mientras que el valor predictivo negativo fue del 25%, con Se del 69% y Sp del 33%, cambiando el tratamiento en 19 de los 34 enfermos (56%) con resultados verdaderos positivos.

En definitiva, se comprobó que la PET ofrece mejores resultados cuando los valores de tiroglobulina son elevados (más de 10 microg/L.). En cambio, la detección de restos tumorales tiroideos mínimos tras la terapia no puede ser hecha de forma fiable por la RM, la ecografía, la gammagrafía con $^{99\text{mTc}}$ -MIBI, ni siquiera por la FDG-PET; además, estos restos no suelen aumentar la tasa de tiroglobulina. En estos casos la RM puede ser útil en el grupo con tiroglobulina elevada [$>4 \text{ ng} \times \text{ml}(-1)$] para la planificación del tratamiento.

En un estudio de supervivencia sobre 125 pacientes tiroidectomizados que fueron seguidos durante 41 meses, la FDG-PET fue un buen predictor de la supervivencia. El análisis multivariante demostró que el mejor predictor de supervivencia fue el volumen de la zona tumoral captante de FDG.

También se ha descrito que una captación focal aumentada de FDG-PET en tiroides, aunque sea incidental, debe ser investigada —aun cuando sus valores de *Standard Uptake Value* (SUV) no alcancen el umbral óptimo descrito en la literatura— para descartar cáncer tiroideo.

Otros autores como Hoegerle utilizan, además de la ^{18}F FDG-PET, la ^{18}F -DOPA-PET para detectar tumores medulares tiroideos con calcitonina elevada con buenos resultados.

La sensibilidad de la ^{18}F FDG-PET fue del 44%, la de la ^{18}F -DOPA-PET del 63%, la de la SRS (gammagrafía con receptores de somatostatina) fue del 52% y la sensibilidad de las imágenes morfológicas del 81%. Sin embargo, la especificidad de estas últimas tecnologías de imagen fue baja (55 a 57%). Con respecto a la estadificación de ganglios linfáticos, los mejo-

res resultados se obtuvieron con la 18F-DOPA-PET.

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido finalmente 10 artículos (4 retrospectivos, 6 prospectivos)¹⁴¹⁻¹⁵⁰, todos ellos de eficacia diagnóstica, aunque en uno de ellos también se aportan datos de eficacia terapéutica. Su clasificación metodológica fue la siguiente: 3 de clase B, 1 de clase C y 6 de la D. Solamente en 4 estudios existe grupo control^{141,142,144,147}. El intervalo del número de pacientes estuvo entre 13-222.

Todos los artículos demuestran una mayor capacidad diagnóstica de la PET-FDG frente a las demás técnicas convencionales, en el diagnóstico de recurrencia locorregional, ganglionar regional y a distancia del carcinoma diferenciado de tiroides cuando el rastreo con I131 es negativo, y resulta de mayor valor cuando las cifras de Tg se encuentran elevadas y cuando el paciente está bajo terapia sustitutiva.

La PET-FDG resulta superior en la detección de recurrencias ganglionares cervicales a las demás técnicas de imagen que basan su diagnóstico en el tamaño de la lesión: la PET ha demostrado la existencia de metástasis en ganglios de tamaño normal y en un 45% de pacientes sin elevación de Tg.

Los resultados de la PET en estos pacientes implican cambios en el manejo terapéutico de los mismos, llevándoles en determinados casos a cirugías con intención curativa. Por otro lado, el hecho de realizar la PET bajo tratamiento hormonal sustitutivo puede suponer una mejor calidad de vida para el paciente.

IV.d.A.4. Cáncer de mama

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido finalmente 11 artículos (5 retrospectivos, 6 prospectivos)¹⁵¹⁻¹⁶¹, todos ellos de eficacia diagnóstica. Su clasificación metodológica fue la siguiente: 6 de clase C y 5 de clase D. Todos menos uno¹⁵⁹ exhibían grupo de control. El intervalo de pacientes estuvo comprendido entre 16-117.

Para diagnóstico del tumor primario la PET muestra una mayor capacidad diagnóstica (Se 83-96%, Sp 75-100%, VPP 83-100%, VPN 75-91% y PD 78-97%) que las demás técnicas diagnósticas (Se 67-89%, Sp 45-100%, VPP 67-100%, VPN 50-83%, PD 70-82%).

Aunque el tamaño del tumor primario mamario es un predictivo clínico de la evolución y del pronóstico del paciente, el factor pronóstico más importante es la presencia y el número de ganglios linfáticos axilares afectados por el proceso tumoral.

La PET se presenta como técnica no invasiva con capacidad diagnóstica superior a los demás métodos diagnósticos anatómicos (ECO, manografía) y funcionales (gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI) en el estudio de ganglios axilares.

En este sentido, su utilización podría reducir el número de linfadenectomías innecesarias, reduciendo la morbilidad y el coste asociados a las mismas. La Se de la PET en la detección de ganglios axilares se ve limitada en los de pequeño tamaño, y dependerá de la resolución espacial de cada cámara en particular.

La PET permite realizar la reestadificación de pacientes con cáncer de mama, al identificar recurrencia local, afectación ganglionar y metástasis a distancia más frecuentemente que con otras técnicas diagnósticas. En los trabajos analizados se sugiere la utilidad de la PET en los estadios iniciales de la reestadificación.

Los cambios funcionales que en el tejido tumoral ocasiona el tratamiento radio y quimioterápico detectados por la PET anteceden a la reducción de tamaño en la que basan las técnicas morfoanatómicas su diagnóstico de respuesta al tratamiento.

La utilidad de la PET en la monitorización de la respuesta del cáncer de mama localmente avanzado a la quimioterapia neoadyuvante queda reflejada en el trabajo de Bassa y cols.¹⁵⁹, tanto a nivel del tumor primario como de las metástasis axilares, con una sensibilidad superior a las demás técnicas diagnósticas para el tumor primario y una mayor especificidad para las metástasis ganglionares (Se 100% de la PET, 87% de la ecografía y 52% de la mamografía).

En el único estudio incluido sobre detección de afectación mediastínica y de mamaria interna (Eubank y cols.¹⁵⁴) la PET permite una mejor estadificación que la TAC, estudiando de forma no invasiva estos focos no accesibles a otros métodos diagnósticos.

Para el estudio de metástasis a distancia, tanto óseas como pulmonares y hepáticas, la PET pre-

senta una capacidad diagnóstica superior a los demás métodos morfoestructurales y funcionales, fundamentalmente una Sp, un VPP y una PD superiores.

La valoración de la utilidad clínica de la PET en el cáncer de mama precisa de nuevos estudios de mayor calidad y orientados al manejo terapéutico y a resultados relevantes para la paciente.

IV.d.A.5. Cáncer de pulmón

En el informe denominado "Indicaciones de la ^{18}F FDG-PET", de mayo de 2000, cuya elaboración fue coordinada por la AETS⁷, se decía lo siguiente:

Para analizar las indicaciones de utilización de la PET en el diagnóstico de este tumor, se ha utilizado el informe de la VA (Veterans Administration) de los EE.UU., el Program Memorandum for Intermediaries/Carriers de la HCFA de los EE.UU., el de la AETS y el informe de la Yale New Haven Hospital. Positron Emission Tomography Demonstration Project. Además, se tuvo en cuenta la revisión australiana titulada Commonwealth Review of Positron Emission Tomography, de marzo de 2000, preparada por la MSAC. También se utilizaron los informes de 1999 de la INAHTA y de la NCCHTA británica.

El carcinoma broncogénico representa el 95% de los tumores primarios pulmonares, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer. El 75% de ellos son carcinomas no microcíticos, en los que es posible, al ser localizados, realizar una resección potencialmente curativa. Los tipos histológicos son el adenocarcinoma (incluido el bronquiolo-alveolar), el carcinoma epidermoide (o escamoso) y el carcinoma de células grandes (incluyendo el anaplásico de células grandes).

Para su estadificación se utiliza el método TNM-ISS (International Stage System). Los factores pronósticos son de dos tipos: predictivos de la respuesta al tratamiento y predictivos de supervivencia. En ambos casos el estadio del tumor y el estado general del enfermo son elementos decisivos para determinar el pronóstico. La detección en los ganglios linfáticos de la afectación carcinomatosa es problemática con el TAC, ya que el resultado de este método parece normal en algunos casos en que existe afectación metastásica de los mismos y anormal en ganglios no malignos que simplemente han aumentado de tamaño.

Existen algunos datos en la literatura científica que indican que en el caso de la estadifica-

ción inicial del cáncer pulmonar no microcítico las imágenes PET de cuerpo entero pueden ofrecer, al menos para algunos pacientes, un método efectivo para determinar el manejo apropiado de su proceso patológico.

La sensibilidad en esta situación clínica varía del 82 al 100% con la PET, en comparación con valores del 56 al 81% con el TAC. La especificidad de la PET es del 81-100% y la del TAC es del 44-86%. La exactitud diagnóstica y los valores predictivos positivos y negativos son también superiores con la PET (valores para la PET de 93, 100 y 100%, frente a valores para el TAC de 82, 67 y 89%, respectivamente).

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido finalmente 11 artículos (4 retrospectivos, 7 prospectivos)¹⁶²⁻¹⁷², con series de casos, todos ellos de eficacia diagnóstica, aunque en uno de ellos también se aportan datos de eficacia terapéutica. Su clasificación metodológica fue: 1 de clase A, 3 de B, 3 de C y 4 de clase D. Todos los estudios menos uno¹⁶⁴ tenían grupo control. El intervalo de pacientes estuvo entre 15-156.

En el diagnóstico de tumor primario de >2 cm presenta igual sensibilidad que la SPECT con Tl, MIBI o Tetrofosmín, pero para lesiones de menor tamaño es claramente superior la PET-FDG (Se=97-100% vs 73-86%).

La PET es superior a la TAC y al SPECT con MIBI o Tetrofosmín en la detección de ganglios mediastínicos afectados por el cáncer de pulmón y mejora la estadificación N cuando se asocian PET y TAC, con una sensibilidad del 67%, especificidad del 97%, VPP=73%, VPN=95% y exactitud diagnóstica del 93%. El alto VPN de esta técnica permite evitar procedimientos agresivos diagnósticos como la mediastinoscopia, reduciendo, por tanto, los costes diagnósticos y evitándole así al paciente la morbilidad asociada a los mismos.

La PET detecta metástasis extratorácicas no sospechadas por otras técnicas, lo que supone un cambio en la estadificación tumoral en un considerable porcentaje de pacientes, descartando en ellos la resección quirúrgica como tratamiento curativo y evitando cirugías innecesarias. En la detección de metástasis óseas, la PET-FDG presenta la ventaja añadida de ser más específica y presentar un mayor VPP que la gammagrafía ósea.

También resulta más adecuada que la TAC para predecir la respuesta a la QT de inducción tanto del tumor como a nivel ganglionar, por lo que se puede considerar como buena técnica para seleccionar los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento locoregional con intención curativa.

IV.d.A.6. Nódulo Pulmonar Solitario (NPS)

En el informe denominado "Indicaciones de la ^{18}F FDG-PET", de mayo de 2000, cuya elaboración fue coordinada por la AETS⁷, se decía lo siguiente respecto a este tema en concreto:

En el examen de los datos objetivos para las indicaciones de este tumor se ha utilizado el informe de la VA (Veterans Administration) de los EE.UU., el Program Memorandum for Intermediaries/Carriers de la HCFA de los EE.UU., el de la AETS y el informe de la Yale New Haven Hospital. Positron Emission Tomography Demonstration Project. Además, se tuvo en cuenta la revisión australiana titulada Commonwealth Review of Positron Emission Tomography, de marzo de 2000, preparada por la MSAC. También se utilizaron los informes de 1999 de la INAHTA y de la NCCHTA británica.

Un nódulo pulmonar solitario (NPS) es una lesión única esférica dentro del pulmón que no está asociada a agrandamiento hilar o atelectasia y cuyo tamaño es generalmente menor de 4 cm de diámetro. Cuando son malignos representan aproximadamente el 15% de los tumores malignos pulmonares. La mitad de los NPS suelen ser benignos (el 80% de ellos son granulomas).

Cuando resultan ser malignos suelen ser carcinomas broncogénicos que se consideran en estadio I de la clasificación TNM, siendo potencialmente curables mediante la resección. Entre el 10 y el 20% de los NPS malignos son metastásicos de origen extrapulmonar.

La estadificación del cáncer pulmonar evalúa la extensión local y a distancia de la enfermedad neoplásica y comprende dos partes: 1) estadificación anatómica, y 2) estadificación fisiológica o capacidad del paciente para tolerar ciertas intervenciones terapéuticas (estado del enfermo).

El método radiológico diagnóstico estándar utilizado ha sido el TAC y, aunque se han empleado modalidades nuevas de TAC como la que utiliza contraste yodado o bien el TAC con densitometría de alta resolución (HRCT), no se ha conseguido evitar las limitaciones diag-

nósticas de esta técnica (clasifica como indeterminados muchos NPS). Lo mismo ha ocurrido empleando la RM.

La sensibilidad de la PET en esta situación clínica es del 93 al 100% y la especificidad del 78 al 88%, con una exactitud diagnóstica del 92 al 94%. El valor predictivo positivo en un estudio fue del 95% y el valor predictivo negativo del 82%. Aún no está clara la efectividad de este procedimiento en la rutina clínica diaria.

El propósito primario de la caracterización de los nódulos pulmonares solitarios es determinar la verosimilitud de la malignidad de tales nódulos con el objetivo de planificar el tratamiento.

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido finalmente 5 artículos (2 retrospectivos, 3 prospectivos)¹⁷³⁻¹⁷⁷, todos ellos de eficacia diagnóstica, aunque en uno de ellos también se aportan datos de eficacia terapéutica, con series de casos. El objetivo de estos trabajos fue valorar la utilidad de la PET en el estudio de los nódulos pulmonares solitarios (NPS) indeterminados. Metodológicamente, todos los artículos fueron de clase B. Todos exhibían grupo de control y el intervalo de pacientes estudiados estuvo entre 22-89.

Ante la presencia de un NPS no filiado con las habituales técnicas de diagnóstico, la PET ha demostrado tener gran capacidad para diferenciar entre los de carácter benigno y maligno.

Estos valores mejoran cuando no se incluyen pacientes con procesos infecciosos-inflamatorios activos como tuberculosis o granulomas, cuando el tamaño del NPS es $>1,5$ cm, y también puede mejorar la diferenciación benigno/maligno (B/M) si se realiza estudio semicuantitativo calculando el SUV (standard uptake value o valor estándar de captación) u otros parámetros, que permiten discriminar entre B y M. Los niveles de SUV en lesiones malignas han resultado superiores a los de NPS benignos, con significación estadística ($p < 0,001$).

Cuando un NPS se informa como maligno en una PET, la probabilidad de malignidad es muy alta y así la LR+ varía entre 4 y 9,8 (LR=Likelihood Ratio o cociente de probabilidades), y cuando la PET es normal, la probabilidad de que un NPS sea maligno es muy baja —la LR- varía entre 0,02-0,12, además de tener un gran Valor Predictivo Negativo (VPN)—.

En diferentes estudios se ha descrito la influencia de la PET en el manejo terapéutico de los pacientes, en unos casos al evitar otros procedimientos diagnósticos invasivos¹⁷⁴, y en otros¹⁷² por evitar cirugías al detectar metástasis ganglionares y/o a distancia no sospechadas previamente.

IV.d.A.7. Cáncer de esófago

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido 6 artículos (4 prospectivos y 2 retrospectivos)¹⁷⁸⁻¹⁸³, todos ellos de eficacia diagnóstica. Su clasificación metodológica fue 3 B y 3 C. Todos menos dos^{178,182} con grupo de control. El intervalo de pacientes estuvo entre 25-74.

En ellos la PET resulta superior a la TAC en el estudio del tumor primario y estadificación ganglionar inicial (Se 52-100%, Sp 85-97%, VPP 85-100%, VPN 55%, PD 65-96% de la PET, frente a Se 18-50%, Sp 83-10%, VPP 67-78%, VPN 42%, PD 48-71% de la TAC), con la ventaja añadida de poder detectar metástasis a distancia en la misma exploración.

Esto hace de la PET una técnica con aplicación potencial para la mejor selección de pacientes candidatos a cirugía. La PET determina con mayor seguridad (Kole y cols.¹⁸²) la reseccabilidad tumoral (88% frente a 65% de TAC).

IV.d.A.8. Cáncer de hígado

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se seleccionaron dos artículos, uno prospectivo¹⁸⁴ para diagnóstico y estadificación de carcinoma hepatocelular (CHC), y otro retrospectivo¹⁸⁵ en el que se evalúa la utilidad de la PET en la detección de metástasis hepáticas de diversos tumores primarios. Su clasificación metodológica fue de B y C. Los dos fueron de nivel II de Fryback y Thornbury. Uno de ellos con grupo control¹⁸⁵. El intervalo de pacientes considerados estuvo entre 14-64.

La TAC detectó el 93% de los CHC, mientras que la PET el 50%, pero ésta permitió detectar metástasis extrahepáticas no sospechadas, lo que implica un cambio en la estadificación y en el manejo terapéutico de estos pacientes, importante sobre todo en los ca-

sos susceptibles de resección o trasplante. También se demostró relación entre el grado de captación de FDG y la supervivencia de los pacientes.

En el trabajo de Hustinx y cols.¹⁸⁵ la PET demuestra ser más útil en la detección de metástasis hepáticas que los demás MDC, modificando correctamente el diagnóstico de los MDC en un 23% de los casos.

IV.d.A.9. Cáncer de páncreas

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se incluyeron definitivamente 14 artículos (5 retrospectivos, 9 prospectivos)¹⁸⁶⁻¹⁹⁹ con series de casos, todos ellos de eficacia diagnóstica, aunque en uno de ellos también se aportan datos de eficacia terapéutica. Cinco fueron de clase metodológica B, 4 de C y 5 de la D. Tres artículos^{186,192,197} no tenían controles. El intervalo de pacientes considerados estuvo entre 12-168.

Existen dos indicaciones clínicas claramente diferenciadas en lo que respecta a este tumor. Por un lado, el diagnóstico diferencial benignidad/malignidad (DD B/M) ante una masa pancreática, entre tumor y pancreatitis crónica, y por otro lado, la estadificación del cáncer de páncreas y, en concreto, el diagnóstico de metástasis hepáticas.

La PET-FDG demuestra tener una capacidad diagnóstica superior a las demás técnicas convencionales en el DD B/M, frente a la TAC y ECOGRAFÍA, con la ventaja añadida de poder realizar con la misma exploración, en caso de tratarse de un tumor, su estadificación.

La PET detecta metástasis ganglionares, hepáticas y a distancia no sospechadas por los MDC, lo que permite una correcta estadificación y reducir el número de cirugías innecesarias.

La respuesta del tumor pancreático a la RT se detecta más precozmente con PET que con TAC (Higashi y cols.¹⁸⁶), aunque la PET-FDG no resulta útil como predictora del pronóstico de los pacientes.

Se ha realizado un Metaanálisis de cinco artículos seleccionados de clase B en tumores pancreáticos (ver Anexo II).

IV.d.A.10. Cáncer colorrectal

En el informe denominado "Indicaciones de la ¹⁸FDG-PET", de mayo de 2000, cuya elabora-

ción fue coordinada por la AETS⁷, se decía lo siguiente:

Para definir las indicaciones de este tumor se ha utilizado el informe de la VA (Veterans Administration) de los EE.UU., el Program Memorandum for Intermediaries/Carriers de la HCFA de los EE.UU., el de la AETS y el informe de la Yale New Haven Hospital. Positron Emission Tomography Demonstration Project. Además, se tuvo en cuenta la revisión australiana titulada Commonwealth Review of Positron Emission Tomography, de marzo de 2000, preparada por la MSAC. También se utilizaron los informes de 1999 de la INAHTA y de la NCCHTA británica.

El adenocarcinoma colorrectal es la segunda causa de mortalidad por cáncer (10% aproximadamente de las muertes por cáncer) y su incidencia es aproximadamente del 10% de todos los cánceres. Son comunes las metástasis y la recurrencia tras resección quirúrgica con intención curativa del tumor primario en este tipo de tumor.

El pronóstico depende de la profundidad de la penetración en la pared intestinal de la tumoración y de la presencia/ausencia de metástasis linfáticas regionales y a distancia (sistema de estadificación de Dukes). El 80% de las recurrencias suelen ocurrir en los dos primeros años postoperatorios y casi todas en los cuatro primeros años.

Existen datos en la literatura científica que indican que en estos casos la PET puede ser útil en la localización tumoral, siempre que la recurrencia se sospeche por un determinado patrón como la elevación del marcador tumoral CEA, que está asociado con un alto riesgo de recurrencia tumoral.

La utilidad clínica de esta técnica consiste en su relativa capacidad de predecir si la intervención quirúrgica será efectiva en el tratamiento del paciente. La sensibilidad de la PET en estos casos oscila en un rango que va del 92 al 100%, siendo la especificidad del 100%. Frente a estos datos, la sensibilidad es del 78% para el TAC, la RM presenta una sensibilidad del 77 al 91%, mientras la inmunogammagrafía presenta una sensibilidad/especificidad de sólo 40-50%.

La revisión australiana se concreta en pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer colorrectal. La sospecha de dicha recurrencia puede estar basada en datos clínicos, de imagen o por elevación de marcadores y la PET podría ayudar a contrastar esa sospecha. Los autores sugieren también la posibilidad de que ciertos pacientes podrían beneficiarse de

un tratamiento precoz en el caso en que no hubiera aparentemente recurrencias pero éstas fuesen detectadas en la PET. Sin embargo, ello no conduce a que en el citado informe se contemple o recomiende esta posibilidad exploratoria.

Las discrepancias entre la PET y la TAC sólo ocurrieron en el 10% de las recurrencias. Prácticamente la superioridad de la PET sólo se demostró en aquellos pacientes en los que los métodos convencionales diagnósticos dieron resultados equivocados, y concluyen diciendo que la Se y Sp incremental de la PET es pequeña, aunque la PET puede detectar un pequeño número de cánceres que hubieran pasado inadvertidos por el TAC. Por otro lado, la detección de las metástasis extrahepáticas es importante ya que evitaría cirugía innecesaria.

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido finalmente 20 artículos (9 retrospectivos, 11 prospectivos)²⁰⁰⁻²²², que incluyen series de casos, de los que 8 son de eficacia diagnóstica, 3 de eficacia terapéutica, y en el resto se aportan datos de ambos tipos. Su clasificación metodológica fue la siguiente: 5 B, 9 C y 6 D. Todos menos cuatro^{215,216,218,219} con grupo control. El intervalo de pacientes considerados estuvo entre 15-115.

La mayoría de los trabajos analizan la capacidad de la PET-FDG en la reestadificación tumoral, cuando después de haber sido intervenido el paciente del tumor primario colorrectal se presenta sospecha de recurrencia local o a distancia, fundamentalmente a nivel hepático, que es el lugar de más frecuente diseminación.

Tanto para la estadificación en general como para el diagnóstico de recurrencia locorregional, de metástasis hepáticas y de otras metástasis a distancia, la PET presenta valores diagnósticos superiores a los demás Medios de Diagnóstico Convencionales (MDC), y en concreto frente a la TAC, que es la técnica más habitual.

Los valores de la PET en cuanto a parámetros diagnósticos son superiores en la reestadificación en general, frente a valores de otros MDC, generalmente la TAC. Para recurrencia local, estos valores son superiores también frente a valores de TAC. Igualmente para diagnóstico de metástasis hepáticas y metástasis extrahepáticas en comparación con valores de la misma tecnología.

Se confirma el papel de la PET como técnica complementaria a los MDC en el seguimiento de pacientes intervenidos por este tumor, pero es cuando estos métodos no son concluyentes cuando el valor añadido de la PET alcanza cifras mayores.

Los resultados de la PET condujeron a un cambio en la actitud terapéutica en un alto porcentaje de pacientes (22-68%), en unos casos evitando la cirugía cuando la PET detecta enfermedad irreseccable (18-50% casos); por ejemplo, al detectar más lesiones hepáticas en casos en los que se suponía una única, o al detectar lesiones a distancia no sospechadas con los MDC modificando la estadificación tumoral, o, por el contrario, al indicar una cirugía con intención curativa (10-28% casos).

Las cirugías innecesarias evitadas por la PET podrían dar lugar a una reducción en los costes de tratamiento, además de reducir la morbilidad asociada y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En varios trabajos se estudia la capacidad de la PET para detectar recurrencia tumoral cuando existe elevación del marcador tumoral CEA pero con técnicas de diagnóstico por imagen normales. La PET alcanza valores altos de sensibilidad, valor predictivo positivo y exactitud diagnóstica.

En el trabajo de Guillem y cols.²¹⁵ se utiliza la PET para valorar la respuesta del cáncer rectal al tratamiento neoadyuvante, observando que la PET permite detectar dicha respuesta en el 100% de los casos frente al 78% de la TAC.

En el trabajo de Strasberg y cols.²¹⁸ se describió una mayor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes estadificados mediante PET, lo que se relacionó con una mejor selección de pacientes que se beneficiarán de la cirugía.

En otros casos, la PET permite guiar la biopsia disminuyendo el número de biopsias negativas.

IV.d.A.11. Carcinoma de próstata

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido 3 artículos [prospectivos (n=21, n=45 y n=22)]²²²⁻²²² de muestras consecutivas; todos analizan la eficacia diagnóstica, y la calificación de la evidencia según criterios basados en la MBE fue de C, excepto el de Shreve²²², que fue de clase D. Todos menos

el de Sanz²²⁰ tuvieron grupo control. El intervalo de pacientes considerados fue de 21-45. Se comparó la PET con la TAC, con la gammagrafía de los anticuerpos monoclonales y la gammagrafía ósea.

En un artículo²²² que comprende 11 pacientes con enfermedad supuestamente limitada a la próstata se encontraron 3 falsos negativos con la PET y la TAC, ya que en realidad tenían afectación ganglionar en el grupo iliaco-obturator. En otros 10 pacientes sospechosos de recaída extraprostática hubo 6 falsos negativos con la PET, TAC y gammagrafía ósea. Un paciente fue diagnosticado con gammagrafía ósea y 3 fueron identificados mejor con la PET que con la TAC. Debido al escaso número de enfermos es difícil sacar conclusiones, pero es evidente que tanto la TAC como la PET dan bastantes falsos negativos.

En 12 pacientes se obtuvo confirmación por biopsia y todos fueron positivos a la TAC; de ellos, sólo 9 tenían metástasis (3 falsos positivos con la TAC). De estos 9, sólo 6 fueron positivos con la PET (3 falsos negativos con la PET).

En otro estudio²²¹ con 45 pacientes (con PSA elevado) para detectar metástasis tras tratamiento en carcinoma de próstata localizado, la PET fue positiva en el 27% (n=12) frente a la TAC, que fue positiva en el 33% (n=15); por lo tanto, con la prueba de McNemar no hubo diferencias entre PET y TAC (p=0,55).

En los pacientes con PSA por encima de 4 ng/ml (n=22) la PET fue positiva en el 50% (n=11) y la TAC en el 50% también (n=11). Con PSA menor de la cifra indicada (n=23) la PET fue positiva en el 4% (n=1) y la TAC en el 17% (n=4).

En los pacientes con velocidad de elevación del PSA por encima de 0,2 ng/ml/mes (n=19) la PET fue positiva en el 58% (n=11) y la TAC en el 58% también (n=11). Con velocidad de elevación del PSA menor de la cifra indicada la PET fue positiva en el 4% (n=1) y la TAC en el 15% (n=4).

De los 21 pacientes en los que se obtuvieron datos de la PET, TAC y gammagrafía de anticuerpos monoclonales, 10 fueron negativos con todas las pruebas. Los 11 restantes tuvieron scan con anticuerpos monoclonales positivos en 3 casos, 6 tuvieron PET positivo y 10 TAC positivo. Sólo se comprobaron 6 casos con biopsia.

Por último, en el trabajo de Shreve²²² realizado sobre 22 pacientes con metástasis prostáticas comprobadas se detecta una sensibilidad de

la PET del 65% (sólo en pacientes que no toman hormonas) y un VPP del 98%. La PET es capaz de identificar metástasis en ganglios linfáticos o en el hígado, pero la identificación de las metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos está muy limitada por la actividad de la vejiga urinaria. Además, la PET es menos sensible que la gammagrafía ósea a la hora de detectar metástasis óseas, aunque tiene un gran valor predictivo positivo.

La sensibilidad de la PET para todos los enfermos (n=34) fue del 59% y el mismo valor para la sensibilidad de la PET en metástasis óseas. En este último caso la Sp fue del 86%, el VPP y VPN de 94 y 35%, respectivamente, y la exactitud diagnóstica del 65%.

IV.d.A.12. Cáncer de testículo

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido finalmente 6 artículos (3 retrospectivos y 3 prospectivos)²²³⁻²²⁸, con series de casos, todos ellos de eficacia diagnóstica. Su clasificación metodológica fue de 2 B, 2 C y 2 D. Todos menos uno²²⁵ con grupo de control y con un intervalo de pacientes considerados que variaba entre 19-50

La mayoría de ellos estudia la capacidad diagnóstica de la PET en el estudio de afectación ganglionar linfática. La PET mejora la estadificación inicial y reestadificación ganglionar de los tumores testiculares tanto seminomatosos como no seminomatosos, en comparación a las que permiten realizar las pruebas diagnósticas de imagen morfológicas, identificando o descartando afectación tumoral en lesiones adeno-páticas observadas por TAC o RM (Se 70-87% y PD 92%, frente a valores de 40-73 y 68%, respectivamente, de TAC), y detectando metástasis a distancia, en muchos casos no sospechadas previamente, con valores de Se igual al 100%, Sp del 70%, frente a 83 y 50%, respectivamente, de la TAC.

Para el diagnóstico inicial de tumores germinales la PET presenta valores diagnósticos similares a la TAC, pero una especificidad y valor predictivo positivo muy superiores en lo referente a la valoración de respuesta del tumor a la quimioterapia y a la persistencia de tejido residual (Sp 92-100%, VPP 78-100%, frente a 50-55 y 40-78%, respectivamente, de los métodos morfo-anatómicos).

En el trabajo de Albers y cols.²²⁵, que incluye tumores germinales en estadios I y II, se apre-

cia que la PET no mejora la estadificación de los de estadio I ni la detección de teratomas maduros.

IV.d.A.13. Cáncer de ovario

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

En cuanto al cáncer de ovario, se han incluido tres artículos²²⁹⁻²³¹ prospectivos con series de casos no consecutivas. Todos ellos de clase D metodológica. Todos menos uno²³⁰ con grupo control y con un intervalo de enfermos considerados en los estudios de 24-51.

La PET se muestra superior a la TAC y a los marcadores tumorales en la estadificación inicial del tumor y sospecha de recurrencia (Se 80-83%, Sp 53-100%, VPP 86-100%, PD 82-86% de la PET, frente a Se 73-82%, Sp 53-75%, VPP 77%, PD 73% de la TAC), aunque hay que tener en cuenta que la interpretación de los estudios PET se realizó con conocimiento de los resultados de los otros métodos, por lo que hay que interpretar con cautela estos resultados.

IV.d.A.14. Carcinoma de útero y cérvix

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se incluyen tres artículos²³²⁻²³⁴ sobre carcinoma de útero, de eficacia diagnóstica, en los que se estudia la capacidad diagnóstica de la PET en la estadificación ganglionar de tumores ginecológicos en general²³⁴, y dos que se refieren a carcinoma de cérvix primario y recurrente. Su clasificación metodológica fue la siguiente: 1 de clase B y 2 de clase C. Todos con grupo control y con un intervalo de pacientes considerados entre 18-35.

En la estadificación ganglionar del carcinoma de cérvix, la PET muestra una sensibilidad superior a la de los métodos diagnósticos convencionales (Se 100% y VPP 100% para PET, frente a Se 73-80% y VPP 67% de TAC y/o RM).

IV.d.A.15. Linfomas

En el informe denominado "Indicaciones de la ¹⁸FDG-PET", de mayo de 2000, cuya elaboración fue coordinada por la AETS⁷, se decía lo siguiente:

Para estudiar las indicaciones de la PET en este tumor, se ha utilizado el informe de la AETSA, el Program Memorandum for Intermediaries/Carriers de la HCFA de los EE.UU., una revisión no sistemática de la bibliografía utilizada en la revisión sistemática sobre oncología de la AETS y el informe de la Yale New Haven Hospital. Positron Emission Tomography Demonstration Project, además de estudios de referencias incluidas en los estudios seleccionados y bibliografía aportada por especialistas consultados.

La tasa de mortalidad de los linfomas es de 5 por 100.000 habitantes (incluyendo los linfomas Hodgkin y No-Hodgkin). La mortalidad de los linfomas No-Hodgkin alcanza la cifra de 4,42, mientras la de los Hodgkin es 0,54. Por otro lado, los linfomas No-Hodgkin causan el 0,51% y los hodgkinianos el 0,09% de la mortalidad por cáncer.

Estos tumores representan un 8,7% (de un total de 460 peticiones analizadas) de las solicitudes de exploración por PET que llegan a la AETS. Recordemos que en el SIDA cerebral, y aparte de la encefalitis, los linfomas y las toxoplasmosis constituyen las enfermedades más frecuentemente encontradas.

Existen datos en la literatura científica que indican que, en el caso de un paciente diagnosticado de linfoma, la PET puede ser útil en la estadificación como una alternativa a la utilización de la gammagrafía con galio cuando ésta suministra información dudosa. Además, se ha detectado que existe en los linfomas No-Hodgkin no tratados una relación estrecha entre la captación de la FDG (para el SUV o valor de captación estándar de la FDG y para el rMR o tasa regional metabólica de la FDG) y el grado de malignidad histológica del linfoma.

Las conclusiones del informe elaborado por la AETSA dicen que la PET debería limitarse, en principio, a la estadificación en el diagnóstico primario del LH, cuando por los datos obtenidos con las pruebas habituales se considere que el paciente se encuentra en estadios precoces de la enfermedad, ya que en este tipo de linfoma la extensión anatómica es el factor más determinante sobre el tiempo de remisión y sobre la supervivencia. En los LNH es más complicado determinar el beneficio de la PET, pero una PET de cuerpo entero podría servir para determinar la afectación nodal y extranodal en un mismo acto.

La sensibilidad de la PET varía, según los trabajos, desde un 100% a un 86-83% y la especificidad es del 100-67% (estos últimos datos

son sobre masas mediastínicas). En comparación con el TAC (sensibilidad del 81/86-54%), gammagrafía planar con galio (sensibilidad del 95%, pero sólo en los estadios iniciales) y examen clínico (sensibilidad del 64%), la PET puede resultar ventajosa en ciertas situaciones clínicas, especialmente, como se ha indicado, si la gammagrafía con galio es dudosa.

En un trabajo se compara la sensibilidad y la especificidad de la PET y el TAC en linfomas Hodgkin (LH) y linfomas No-Hodgkin (LNH) con los resultados siguientes: Para los LH: PET: Se=86%, Sp=96%; TAC: Se=81%, Sp=41%. Para los LNH: PET: Se=89%, Sp=100%; TAC: Se=86%, Sp=67%. La PET fue capaz en un estudio de cambiar el tratamiento en el 14% de los pacientes.

La efectividad de la PET en esta patología consiste en su capacidad de determinar la malignidad/benignidad de las lesiones encontradas y si el tratamiento aplicado va siendo eficaz para el paciente, por lo cual la PET se utiliza también en la reestadificación de estos enfermos tras los ciclos de tratamiento o quimioterapia.

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido finalmente 22 artículos (9 retrospectivos, 13 prospectivos)²³⁵⁻²⁵⁶, todos ellos de eficacia diagnóstica, aunque en 5 de ellos también se aportan datos de eficacia terapéutica, con series de casos. Su clasificación metodológica fue la siguiente: 8 de clase B, 7 de clase C y 7 de clase D. Todos con grupo de control menos dos^{239,241}. El intervalo de pacientes considerados estuvo entre 18-89.

Existen dos indicaciones clínicas en las que la PET ha demostrado gran capacidad diagnóstica:

1) *Valoración de tejido viable tumoral en masa residual detectada por TAC tras tratamiento, con sensibilidad comparable o superior a la TAC pero con una especificidad muy superior a ésta, con significación estadística, permitiendo valorar con gran exactitud la presencia de tejido viable donde la TAC presenta resultados equívocos.*

En este sentido, la PET juega un papel en el manejo terapéutico de pacientes con linfomas al identificar aquellos que requieren tratamiento adicional. Se ha comprobado una supervivencia libre de enfermedad significativamente superior en pacientes con PET nega-

tivas, lo que implica que la PET-FDG tiene mayor valor tanto diagnóstico como pronóstico que la TAC.

La PET-FDG muestra valores paramétricos diagnósticos superiores a otros MDC, generalmente TAC, y también frente a la elevación de la lacto-dehidrogenasa (LDH).

2) En la estadificación inicial y reestadificación, para valorar afectación ganglionar y extraganglionar e infiltración de médula ósea, sus parámetros son superiores a la TAC, siendo especialmente útil en los linfomas de alto grado de agresividad.

La PET permite detectar las mismas lesiones que la TAC pero, además, detecta otras que no habían sido sospechadas con otras técnicas diagnósticas (en un 16-48% de pacientes), lo que conduce a un cambio en la estadificación que se traduce, en muchos casos, en cambios en la estrategia terapéutica en un número considerable de pacientes.

Al tener similares resultados que la biopsia de médula ósea, la PET podría utilizarse en sustitución de esta técnica invasiva, que, por otro lado, presenta en algunos casos falsos negativos, o en otros casos la PET serviría de guía para indicar el lugar más favorable a biopsiar y reducir el número de biopsias negativas.

Por su parte, Moog y cols.¹⁵⁶ demostraron la capacidad superior de la PET frente a la gammagrafía ósea en el estudio de afectación ósea en pacientes con linfomas.

El SUV o Standard Uptake Value se correlaciona con el grado de malignidad de los linfomas, aunque la simple valoración visual de las imágenes PET parece suficiente para un correcto diagnóstico.

IV.d.A.16. *Detección de tumores primarios de origen desconocido (TOD) o no localizados en caso de existencia de marcadores elevados o metástasis y métodos diagnósticos convencionales (MDC) no concluyentes*

En el informe denominado "Indicaciones de la ¹⁸FDG-PET", de mayo de 2000, cuya elaboración fue coordinada por la AETS⁷, se decía lo siguiente:

Hay casos de pacientes con elevación de marcadores tumorales (habitualmente el CEA, el CA 15,3 y el CA 12,5) o con metástasis en los que no se encuentra el tumor primario a pesar de haber utilizado todas las técnicas habituales de imagen morfológicas y funcionales,

entonces la PET puede ser útil para contribuir a detectar el tumor o, en el caso de metástasis, el tumor primario.

Es evidente que los marcadores tumorales cuando están elevados indican con más especificidad que la PET que existe un tumor activo, aunque estos marcadores por sí solos no objetivan la localización del tumor. Sin embargo, siendo la PET más sensible, puede determinar la localización y contribuir a diagnosticar la naturaleza y extensión (estadificación) del tumor.

Un ejemplo claro es la diferenciación entre masas tumorales malignas y benignas en el páncreas, que sigue siendo difícil con los medios actuales diagnósticos (valores provisionales de la PET altos en cuanto a la sensibilidad y especificidad).

En efecto, la PET parece que puede en diferentes neoplasias gastrointestinales (hígado y tumores de colon y recto) detectar recurrencias y tumores primarios o metastásicos en casos en que existe elevación del marcador CEA, o bien cuando los datos de la TAC son equívocos, con unos datos preliminares de sensibilidad y exactitud diagnóstica alta.

Análisis de los artículos incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparan la FDG-PET con otras tecnologías diagnósticas

Se han incluido 7 artículos (3 retrospectivos y 4 prospectivos)²⁵⁷⁻²⁶³ con series de casos, todos de eficacia diagnóstica. La calificación de la evidencia (con criterios basados en MBE) fue de 1 de clase B, 1 de clase C y 5 de clase D. Solamente 3 estudios^{261,262,263} tenían grupo de control. El intervalo de pacientes considerados estuvo entre 13-53. La comparación de la PET se realizó con los MDC, generalmente con RM/TAC.

El estudio de Sami Aassar²⁵⁷ compara la PET con la RM/TAC en 15 pacientes con metástasis de tipo celular escamoso (excepto un adenocarcinoma) en ganglios cervicales de primario desconocido. La RM/TAC resultó superior en todos los parámetros diagnósticos.

Sin embargo, la PET tuvo dos verdaderos positivos más que la RM/TAC, por lo que la PET sirvió para detectar el primario en el 47% de los casos, frente a un 33% de la RM/TAC. La diferencia es pequeña ya que sólo representa un 14%. También se utilizó la PET para dirigir la biopsia endoscópica con resultados positivos. Por último, en ningún paciente con PET negativo se identificó la localización del tumor primario

tras un período medio de seguimiento de 29 meses. En definitiva, un 53% de los pacientes (n=8) quedó sin localización del primario tras dicho período de seguimiento y utilizando todos los medios diagnósticos habituales.

En cambio, el estudio de Greven²⁶³, de iguales características (n=13), muestra una superioridad en sensibilidad de la PET respecto a la RM/TAC, aunque la RM/TAC sigue siendo superior en precisión diagnóstica.

En este estudio la PET no aumenta significativamente la detección de TOD y, además, hubo muchos falsos positivos (6 de 13) con la PET. A los 27 meses de seguimiento medio aún no se habían encontrado 10 tumores primarios desconocidos de los 13 estudiados (77% del total).

El artículo de Kim²⁵⁸ incluyó una muestra consecutiva de 20 pacientes sospechosos de tener metástasis cerebrales de origen desconocido. A todos los pacientes se les realizó RM o TAC que no aclararon el diagnóstico, además de Rayos X, mamografía, TAC de tórax y abdomen, gammagrafía ósea, marcadores tumorales y examen de la médula ósea.

Con la PET se detectaron 13 pacientes con lesiones metastásicas en cerebro y 11 de ellos tenían lesiones extracraneales; por lo tanto, hubo 2 falsos negativos.

Los medios de diagnóstico convencionales (MDC) detectaron tumor primario y/o lesiones extracraneales en 9 pacientes de los 13, por lo que la cifra de falsos negativos fue de 4. Por consiguiente, la PET fue superior a los MDC sólo en un 16% (85% frente a 69%).

Los otros 7 pacientes con hallazgos negativos tanto en la PET como en los MDC tenían todos tumor primario de cerebro.

Por último, el artículo de Gupta²⁶² considera 31 pacientes en las mismas circunstancias del artículo anterior, de los cuales 22 tenían metástasis cerebrales.

La PET detectó 18 tumores primarios desconocidos en los 22 casos (82%) con metástasis cerebrales comprobadas. Los MDC detectaron solamente 10 TOD en los 22 casos (45%); por lo tanto, la diferencia entre ambos métodos diagnósticos fue de un 37% a favor de la PET.

La valoración de la utilidad clínica de la PET en los tumores contemplados en este apartado precisa de la realización de nuevos estudios de mayor calidad y orientados al manejo terapéutico y/a resultados relevantes para los pacientes.

B. Por situaciones clínicas

IV.d.B.1. Diagnóstico del tumor

Ante la presencia de una lesión no filiada con las habituales técnicas de diagnóstico, la PET ha demostrado tener gran capacidad para diferenciar entre las de carácter benigno y maligno.

1) Así, en el estudio del **nódulo pulmonar solitario** se han descrito valores de sensibilidad que oscilan entre el 93 y 100%, con alta especificidad y valores predictivos, y con una LR+ de 4-9,8 y LR- de 0,02-0,12, por lo que cuando un NPS se informa como maligno en una PET, la probabilidad de malignidad es muy alta, y cuando la PET es normal, la probabilidad de que un NPS sea maligno es muy baja.

2) En el **diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico** de >2 cm presenta igual sensibilidad que la SPECT con Tl, MIBI o Tetrofosmín, pero para lesiones de menor tamaño es claramente superior la PET-FDG (Se=97-100% vs 73-86%).

Estos valores mejoran cuando no se incluyen pacientes con procesos infecciosos-inflamatorios activos como tuberculosis o granulomas, cuando el tamaño de la lesión es >1,5 cm, y también puede mejorar la diferenciación benigno/maligno (B/M) si se realiza estudio semicuantitativo calculando el SUV u otros parámetros, que permiten discriminar entre B y M con una Se de 90-94% y Sp de 80-90%. Los niveles de SUV en lesiones malignas han resultado superiores a los de lesiones benignas, con significación estadística (p<0,001).

3) En el **diagnóstico primario de tumores cerebrales** previo a cualquier tratamiento, el ²⁰¹Tl resulta más sensible que la PET-FDG y PET-MET (Sasaki y cols.¹²³) en la determinación del grado histológico del tumor, aunque la PET-FDG presenta mayor especificidad y VPP que la SPECT con ²⁰¹Tl. La PET-MET resulta más útil que la PET-FDG tanto para realizar diagnóstico diferencial benignidad/malignidad como para determinar la extensión de los tumores.

IV.d.B.2. Estadificación inicial del proceso tumoral

1) En la estadificación inicial y reestadificación de los **linfomas Hodgkin y No-Hodgkin**,

la PET-FDG permite valorar afectación ganglionar y extraganglionar e infiltración de médula ósea con mayor eficacia que la TAC, siendo especialmente útil en los linfomas de alto grado de agresividad. Moog y cols.²⁴⁴ demostraron la capacidad superior de la PET frente a la gammagrafía ósea en el estudio de afectación ósea en pacientes con linfomas.

2) En la estadificación de ganglios mediastínicos en pacientes con **cáncer de pulmón no microcítico**, la PET es superior a la TAC y a la SPECT con MIBI o Tetrofosmín y mejora la estadificación N cuando se asocian PET y TAC (Se=67%, Sp=97%, VPP=73%, VPN=95% y PD=93%). El alto VPN de esta técnica permite evitar procedimientos agresivos diagnósticos como la mediastinoscopia, reduciendo, por tanto, los costes diagnósticos y evitándole así al paciente la morbilidad asociada a los mismos.

Además, la PET detecta metástasis extratorácicas no sospechadas por otras técnicas, lo que supone un cambio en la estadificación tumoral en un considerable porcentaje de pacientes, descartando en ellos la resección quirúrgica como tratamiento curativo y evitando cirugías innecesarias. En la detección de metástasis óseas, la PET-FDG presenta la ventaja añadida de ser más específica y presentar un mayor VPP que la gammagrafía ósea (PET: Sp=99-98%, VPP=90-92%; gammagrafía ósea: Sp=61-92%, VPP=35-50%).

IV.d.B.3. Reestadificación

1) **Detección de recurrencia tumoral local, regional o a distancia** en pacientes intervenidos por carcinoma primario **colorrectal** en los que se sospecha recurrencia local o a distancia, fundamentalmente a nivel hepático, que es el lugar de más frecuente diseminación de este tumor, la PET-FDG presenta valores diagnósticos superiores a los demás MDC, y en concreto frente a la TAC, que es la técnica más habitual.

Se confirma el papel de la PET como técnica complementaria a los MDC en el seguimiento de pacientes intervenidos por este tumor, aunque la mayor utilidad de la PET-FDG se observa en los casos en que estos métodos no son concluyentes.

Los valores paramétricos de la PET en reestadificación en general son superiores versus a valores de otros MDC, generalmente TAC. Para recurrencia local sucede lo mismo.

En cuanto al diagnóstico de metástasis hepáticas, también la PET presenta valores paramétricos superiores (como ejemplo, la exactitud diagnóstica de la PET es de 98-99%, frente a valores de TAC de 78-93%, respectivamente). Sucede lo mismo en el diagnóstico de metástasis extrahepáticas (exactitud diagnóstica de la PET de 85-99% vs 57-91% de la TAC).

2) Todos los artículos sobre PET-FDG en el diagnóstico de recurrencia locoregional, ganglionar regional y a distancia del **carcinoma diferenciado de tiroides** cuando el rastreo con I131 es negativo demuestran una mayor capacidad diagnóstica de la PET-FDG frente a las demás técnicas convencionales, y resulta de mayor valor cuando las cifras de Tg se encuentran elevadas y cuando el paciente está bajo terapia sustitutiva.

La PET-FDG resulta superior en la detección de recurrencias ganglionares cervicales a las demás técnicas de imagen que basan su diagnóstico en el tamaño de la lesión, y así la PET ha demostrado la existencia de metástasis en ganglios de tamaño normal y en un 45% de pacientes sin elevación de Tg.

3) En la valoración de **tejido viable linfomatoso en masa residual** detectada por TAC tras tratamiento, la PET-FDG presenta una sensibilidad comparable o superior a la TAC pero con una especificidad muy superior a ésta, con significación estadística, permitiendo valorar con gran exactitud la presencia de tejido viable donde la TAC presenta resultados equívocos. En este sentido, la PET juega un papel en el manejo terapéutico de pacientes con linfomas al identificar aquellos que requieren tratamiento adicional.

La PET-FDG muestra valores paramétricos superiores a otros MDC, generalmente TAC, y frente a la elevación de la lacto-deshidrogenasa (LDH).

4) **Diagnóstico diferencial recidiva/radionecrosis en tumores cerebrales:** En el estudio de Bader¹²⁴ la IMT-SPECT permite una mayor detección de las recurrencias tumorales de bajo grado que la PET-FDG, siendo ambas técnicas similares en los de alto grado. Por el contrario, la captación de FDG presenta una correlación significativa con el grado de malignidad histológico que no presenta la IMT, por lo que la PET-FDG puede ser útil en casos de sospecha de aumento en el grado de malignidad en el tumor recurrente.

Para Ricci y cols.¹²¹, la PET muestra hipercaptación de FDG tanto en la recurrencia tumo-

ral como en las áreas de necrosis postradio-terapia (especificidad y VPN bajos con PD de 68%), por lo que para estos autores la PET-FDG no resulta útil clínicamente ni debe basarse en ella la actitud terapéutica en casos de sospecha de recurrencia tumoral.

Chao y cols.¹²² consideran que la PET-FDG no es adecuada (Se=75%, VPN=65%, PD=77%) para diferenciar entre recidiva/radionecrosis por sí sola, aconsejando el corregistro de PET y RM, que permite elevar su sensibilidad al 86%.

IV.d.B.4. *Detección de recurrencias en caso de elevación de marcadores tumorales con resto de métodos diagnósticos negativos*

En cuatro trabajos se estudia la capacidad de la PET para detectar recurrencia de carcinoma colorrectal cuando el único dato patológico es la elevación progresiva del marcador tumoral CEA. La PET alcanza valores de sensibilidad de hasta el 100%.

Otras posibles situaciones clínicas aún en estudio serían las siguientes:

IV.d.B.5. *Valorar la respuesta tumoral al tratamiento*

En el trabajo de Guillem y cols.²¹⁵ se utiliza la PET para valorar la respuesta del **cáncer rectal** al tratamiento neoadyuvante, observando que la PET permite detectar dicha respuesta en el 100% de los casos frente al 78% de la TAC.

La respuesta del **tumor pancreático** a la RT se detecta más precozmente con PET que con TAC (Higashi y cols.¹⁸⁶), aunque la PET-FDG no resulta útil como predictora del pronóstico de los pacientes.

También resulta más adecuada que la TAC para predecir la respuesta a la QT de inducción tanto del **cáncer de pulmón no microcítico** como a nivel ganglionar, por lo que se puede considerar como buena técnica para seleccionar los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento locorregional con intención curativa.

IV.d.B.6. *Valor pronóstico de la PET-FDG*

En el trabajo de Strasberg y cols.²¹⁸ se describe una mayor supervivencia libre de enferme-

dad en los pacientes con **carcinoma colorrectal** estadificados mediante PET, que se relacionó con una mejor selección de pacientes que se beneficiarán de la cirugía.

Se ha comprobado una supervivencia libre de enfermedad significativamente superior en pacientes con **masa residual linfomatosa** con PET negativa, lo que implica que la PET-FDG tiene mayor valor tanto diagnóstico como pronóstico que la TAC.

También se demostró relación entre el grado de captación de FDG en el **carcinoma hepatocelular** y la supervivencia de los pacientes.

IV.d.B.7. *Influencia terapéutica de la PET-FDG*

La mayoría de las veces, la PET detecta las lesiones detectadas por TAC pero, además, permite detectar otras que no habían sido sospechadas con otras técnicas diagnósticas (en un 16-48% de pacientes), lo que supone un **cambio en el estadio** de un tumor, unas veces pasando a un nivel superior por detectar lesiones no sospechadas que ocasionan ese salto de un estadio a otro, y en otros casos descartando lesiones y pasando a un estadio inferior.

A su vez, el cambio en el estadio puede acompañarse de un **cambio en la actitud terapéutica** en un número considerable de pacientes. En unos casos se evitan otros procedimientos diagnósticos invasivos, como la mediastinoscopia en caso de **cáncer de pulmón no microcítico** o biopsia de cresta ilíaca para estudio de **infiltración de médula ósea en los linfomas**.

En otros casos, la PET serviría de guía para indicar el lugar más favorable a biopsiar y reducir el número de biopsias negativas. En otros pacientes **se evitarían cirugías** (18-50% casos) al detectar metástasis ganglionares y/o a distancia no sospechadas previamente, que hacen irreseccable la enfermedad, o, por el contrario, al **indicar una cirugía con intención curativa** (10-28% casos).

Por lo tanto, podemos asumir que, según los estudios analizados, la FDG-PET podría cambiar la actitud terapéutica en más del 25% de los pacientes tanto en el sentido de evitar cirugías innecesarias como indicando la intervención adecuada que finalizaría con su proceso. Estas cirugías innecesarias evitadas por la PET conducirían a una reducción en los costes de tratamiento, además de reducir la morbilidad asociada y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

NOTA IMPORTANTE: Como se ha indicado en el capítulo III (apartado III.j), de Metodología, los 105 artículos incluidos que no comparaban la FDG-PET con otras tecnologías no se han analizado en cuanto a resultados clínicos

debido a que el objetivo de esta Revisión es establecer la efectividad clínica de la FDG-PET vs otras tecnologías diagnósticas. Para ver una tabla con sus características y clasificación, ver tabla 17.

V. Discusión

V.a. Comentarios referentes a las Revisiones analizadas en cuanto a resultados en el capítulo IV, sección IV.a

En estas Revisiones^{1,2,3,4,8,10,12,16,17,18} existe el concepto general de que los artículos, salvo excepciones, adolecen de numerosos fallos metodológicos, lo que da lugar a que se puedan considerar sesgados y que, por lo tanto, sus resultados sobreestiman la exactitud diagnóstica de la FDG-PET.

El segundo gran problema es que la comparación de las tecnologías alternativas (tanto de imagen estructural como tecnologías funcionales) sólo ha sido posible en algunos enfermos dentro de un mismo estudio y no en todos los estudios¹.

Por otro lado, la revisión de las tecnologías alternativas indicaba que muchas de ellas tienen una exactitud diagnóstica comparable y que algunas de ellas han sido estudiadas con más rigor que la PET¹⁷.

No obstante, en general, las cifras de Se y Sp de la PET son superiores a las de las tecnologías comparadas. Sin embargo, la VA-TAP ya en el año 1996 consideraba que muchas de las tecnologías que compiten con la PET tenían una exactitud diagnóstica comparable.¹⁷

La comparación de las tecnologías alternativas, como se ha dicho, sólo ha sido posible en algunos casos y las cifras de sensibilidad y especificidad son similares a las de la PET; sin embargo, en Cabeza y Cuello es posible que la PET sea más específica dependiendo de los criterios que se utilicen. En Cáncer de mama faltan datos, así como en Cáncer de pulmón (aunque la PET presentó mejores datos que la tecnología comparada). En Nódulos Pulmonares Solitarios la técnica más sensible es la PET. De esta forma concluían los informes de la AETS y VA-TAP de 1997 y 1996.

La Revisión de la VA-TAP¹⁸ del año 1998 volvía a señalar los errores metodológicos que hemos comentado, y así decían: “Los pocos estudios que tratan de la influencia de la PET sobre los cambios en la certeza diagnóstica y/o planificación del tratamiento son series de casos retrospectivos. Aunque algunos utilizan el cociente de probabilidades y los valores predictivos, la estimación de estos datos está sujeta a lo que se sabía del paciente antes de la prueba y a la derivación de los resultados de la PET con independencia de los resultados de otras pruebas”.

En cuanto a tumores cerebrales⁴, la PET no parecía superior a la SPECT. Debe señalarse como hallazgo importante la capacidad de esta técnica para distinguir entre lesiones por radionecrosis y recidivas o lesiones residuales en tumores operados y radiados de diferente naturaleza, especialmente gliomas. En esta específica situación clínica la FDG-PET parece superior a la RM, si bien, y debido a que puede propiciar falsos positivos y negativos, hasta un tercio de los pacientes en esta situación pueden ser tratados inapropiadamente si sólo se utiliza la información FDG-PET. Además, los dos estudios analizados por la AETS respecto a la distinción entre recidiva y radionecrosis o cicatriz daban resultados contradictorios⁴.

Adicionalmente, la FDG-PET se ha utilizado para planificar la realización de biopsia, cirugía o radioterapia, sin que en estas circunstancias haya información concluyente⁴.

La correlación entre el grado de hipercaptación FDG y la evolución de la enfermedad (peor situación clínica y pronóstico) es coherente con las bases fisiopatológicas de esta tecnología diagnóstica, pero no es posible establecer a la luz de la literatura analizada la eventual utilidad clínica de la PET para esta indicación⁴.

Además, la Revisión australiana³ del 2000 (MSAC) parece que concluía que no existen diferencias entre la IMT-SPECT y la PET en la estadificación del glioma, aunque existían resultados contradictorios. Sin embargo, la IMT-SPECT fue superior a la PET en Se e igual en Sp en la distinción de tumor cerebral residual en pacientes con masa cerebral tras tratamiento.

Los informes del año 1999^{2,8} (INAHTA y Robert y Milne de la NHS R&D HTA Programme) decían que, según la ECRI de EE.UU., la PET no era coste-efectiva en el NPS pero sí en la estadificación del CPNM cuando no se utilizaba de manera precoz en el algoritmo diagnóstico.

Comentaban, así mismo, que la PET podía ser coste-efectiva tras valorar el primer ciclo de QT en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de mama. La PET podría evitar biopsias y disección axilar (cáncer de pulmón y mama).

Los informes del año 2000^{3,15} (MSAC australiano y ONKO-PET III alemán) eran contradictorios. Para los australianos, la Se de la PET en el melanoma metastásico potencialmente reseca-ble era alta. La PET cambió el tratamiento en el 22% de los pacientes. En el cáncer colorrectal piensan que la PET está indicada sólo en caso de discrepancias o inseguridad con las tecnologías habituales. Por otro lado, la detección de metástasis extrahepáticas puede ser importante ya que evitaría cirugía innecesaria. En el CPNM concluyen que el verdadero impacto del cambio en el manejo del paciente por la detección de ganglios mediastínicos afectos o metástasis distantes está por determinar.

Sin embargo, el trabajo alemán ONKO-PET III considera un amplio abanico de indicaciones en las que la PET estaría justificada. Dicho abanico abarca un gran número de tumores distintos en situaciones clínicas dispares tales como diagnóstico de malignidad, estadificación, efectividad post-tratamiento y reestadificación.

Por último, las Revisiones del año 2001^{16,12,10} (AETMIS de Québec, CEDIT francés y revisión danesa) señalan: 1) Existe muy poca información sobre el coste-efectividad de la PET. 2) No existe información sobre la medida de efectos sobre la supervivencia o la calidad de vida de los pacientes. 3) Faltan casi totalmente las pruebas sobre el impacto clínico de la PET y la información suministrada no es del todo correcta (poca información disponible y serie relativamente escasa de enfermos). 4) Existe un importante sesgo de selección en los estudios sobre NPS. 5) Hace falta un más alto nivel de evidencia en el cáncer de mama. 6) En tu-

more pulmonares la PET es útil en la identificación de los primarios, la estadificación mediastínica y la identificación de metástasis lejanas. 7) La PET puede suministrar evidencia de recidivas en el carcinoma colorrectal cuando los otros métodos diagnósticos convencionales han fallado. Puede también evitar operaciones innecesarias, pero es necesario realizar un estudio de coste-efectividad. 8) Es importante el papel de la FDG-PET en el melanoma metastásico ya que ahorra intervenciones o las racionaliza. 9) Parece tener un papel en cánceres de cabeza y cuello (especialmente en el recidivante tras RT y en tumores primeros desconocidos con metástasis linfáticas), pero es necesario confirmar estos supuestos.

Por lo tanto, concluiríamos este comentario a estas Revisiones señalando la baja calidad metodológica de los estudios analizados y la falta de información sobre temas como el coste-efectividad y sobre la supervivencia o calidad de vida del paciente.

La existencia de sesgos importantes en los estudios, junto con las escasas muestras de pacientes, hacen que los resultados referentes a la exactitud diagnóstica hayan de ser tomados con gran precaución.

No obstante, la PET es muy probablemente útil en el CPNM y en el NPS. En el carcinoma colorrectal recidivante es útil porque los otros medios convencionales no suministran con frecuencia la información necesaria, evitando así operaciones quirúrgicas innecesarias. Por último, en el melanoma maligno y en los cánceres recidivantes de cabeza y cuello su papel es fundamental ya que ahorra intervenciones.

En cuanto a los tumores de origen desconocido con metástasis linfáticas o con marcadores tumorales elevados, puede tener un papel cuando la búsqueda exhaustiva del primario no tiene éxito. No obstante, es necesario en todos estos supuestos donde la PET es efectiva realizar comparaciones (con cegamiento) con otros métodos diagnósticos de imagen (estructurales y funcionales) y, por último, determinar el coste-efectividad/coste-utilidad de la PET en esos mismos supuestos.

V.b. Comentarios referentes a la Revisión Sistemática holandesa sobre melanomas malignos de G. Sophie Mijnhout y colaboradores, del año 2001, analizada en cuanto a resultados en el capítulo IV, sección IV.b

Se incluyeron 8 estudios prospectivos y 3 retrospectivos en pacientes con tumor primario y/o recurrente. Se realizó metaanálisis de 6 estudios. La Se y Sp agregadas fueron de 79 y 86%, respectivamente. El DOR agregado fue de 33,1, lo que indica una alta exactitud diagnóstica para la FDG-PET.

Cinco de los 6 estudios agregados tenían un bajo nivel de evidencia (nivel 4) y bajo grado de recomendación (C), lo que indica que los resultados pueden estar sesgados y han de ser interpretados con precaución. El estudio de Wagner y cols. (n=71) tomó como referencia válida (*gold standard*) la biopsia del ganglio centinela y estaba dirigido a detectar metástasis linfáticas ocultas, la baja Se de la PET (Se=17%) indica que esta metodología no debe ser utilizada para una estadificación inicial regional en estos pacientes.

Los autores de esta excelente revisión (Mijnhout y cols.) señalan que la FDG-PET no debe ser utilizada de forma rutinaria en el manejo clínico de los melanomas malignos.

La PET tiene mayor exactitud diagnóstica en la detección de metástasis distantes (DOR de 36,4) comparada con la detección de metástasis regionales linfáticas (DOR de 19,5). También la PET en el tema de la estadificación regional se portó mejor en cuanto a exactitud diagnóstica en pacientes con estadio III en comparación con los estadios I y II.

Hay que tener en cuenta que el análisis de subgrupos fue dificultado por la parvedad de datos comunicados (en cuanto a resultados

de las pruebas diagnósticas) en los estudios y por la escasez de las muestras analizadas.

Lo más importante es que no se pudo comparar la PET con otras pruebas diagnósticas por los motivos expuestos. En concreto, los problemas más importantes fueron la falta de una prueba de referencia válida y la ausencia de cegamiento entre la PET y la prueba de referencia. Además, la alta probabilidad pre-prueba de los estudios incluidos y la repetición de las exploraciones con la PET también tienden a sobreestimar la exactitud diagnóstica de esta prueba.

Tan sólo en un estudio se dieron datos sobre la reproducibilidad de la PET (variabilidad interobservadores). Cinco de los 11 estudios incluidos tenían un número de pacientes inferior a 35. Así mismo, muy pocos estudios incluyeron datos de subgrupos conforme a la clasificación de la AJCC.

Un problema especial fue el sesgo de verificación. No todos los pacientes PET positivos y las lesiones correspondientes fueron biopsiadas. Los tiempos de seguimiento variaron ampliamente entre los distintos pacientes en un mismo estudio. Los autores consideran un mínimo de 6 meses de seguimiento libre de patología para considerar un resultado PET negativo como verdadero negativo.

Los sesgos de revisión y verificación se pueden abolir con el cegamiento y realizando la prueba estándar de referencia en todos los enfermos. También hay que considerar el sesgo de publicación (tendencia a no publicar resultados negativos) que es posible se haya dado en esta Revisión. Por último, hay que tener en cuenta la posibilidad de solapamiento de los enfermos en distintos artículos publicados.

Sólo uno de los estudios incluidos midió el impacto de la PET en la decisión terapéutica (22% de los pacientes fueron influenciados por la PET en cuanto a su terapia). También la PET se utilizó para clarificar otros 12 casos en los que la TAC fue dudosa.

Concluimos que la PET muestra una alta Se y Sp pero que los estudios, al no garantizar calidad metodológica, han de ser confirmados con el objeto de eliminar sospechas de sesgos. El impacto terapéutico de la PET es también importante (el 34% de los pacientes pueden ser influenciados en su tratamiento por la PET). De los datos existentes hasta ahora se deduce que no debe ser utilizada la PET de forma rutinaria en el manejo de los pacientes con melanoma maligno ni en la estadificación inicial regional y restringirse su uso a la detección de metástasis distantes. Si se utili-

zara para la estadificación regional es más útil en pacientes con estadio III que en los de estadios I y II —DOR de 18,3 (95% IC, 0,4-127,5) frente a 7,4 (95% IC, 0,1-462,5) y 5,5 (95% IC, 1,0-31,5), respectivamente—.

También resultará muy útil contar con estudios comparativos “ciegos” (con adecuado nivel de enmascaramiento entre la PET y modalidades diagnósticas de imagen y funcionales). Por último, se han de realizar estudios de nivel 5 y 6 para medir la eficacia social y el coste-efectividad.

V.c. Comentarios referentes a los estudios incluidos en nuestra Revisión Sistemática que comparaban la FDG-PET con otras tecnologías

1. Diferenciación entre benigno y maligno

NPS: Se 93 y 100%, con alta Sp y VVPP y con una LR+ de 4-9,8 y LR- de 0,02-0,12, por lo que cuando un NPS se informa como maligno en una PET, la probabilidad de malignidad es muy alta, y cuando la PET es normal, la probabilidad de que un NPS sea maligno es muy baja. Se han encontrado 5 artículos, todos de clase metodológica B, lo que da peso a estas conclusiones.

CPNM para lesiones de menos de 2 cm: la PET-FDG (Se=97-100% vs 73-86%) es superior a la SPECT. Es importante aquí utilizar el SUV, lo que aumenta la Sp de la PET. Se han encontrado 1 artículo de clase A y 4 de clase B entre 11 seleccionados, lo que da fuerza a estas conclusiones.

2. Estadificación inicial del proceso tumoral

En linfomas Hodgkin y No-Hodgkin la PET-FDG permite valorar *afectación ganglionar y extraganglionar e infiltración de médula ósea* con mayor eficacia que la TAC y gammagrafía ósea, siendo especialmente útil en los linfomas de alto grado de agresividad. Existen 8 estudios de clase B entre 22 incluidos, lo que hace pensar que la evidencia en estos tumores es sólida.

En CPNM: En la estadificación de *ganglios mediastínicos* la PET es superior a la TAC y a la SPECT. El alto VPN de la PET permite evitar procedimientos agresivos diagnósticos como la mediastinoscopia, reduciendo, por tanto, los costes diagnósticos y evitándole así al paciente la morbilidad asociada a los mismos. Además, la PET detecta *metástasis extratorácicas* no sospechadas por otras técnicas, evitando cirugías innecesarias. En la detección de *metástasis óseas*, la PET-FDG presenta la ventaja añadida de ser más específica y presentar un mayor VPP que la gammagrafía ósea

3. Reestadificación

Cáncer colorrectal: En la detección de *recurrencia tumoral local, regional o a distancia* la PET-FDG presenta valores diagnósticos superiores a los demás MDC. En cuanto al diagnóstico de *Mts. hepáticas y extrahepáticas*, también la PET presenta valores paramétricos superiores a la TAC. Hemos encontrado 5 estudios de clase B entre 20 seleccionados, lo que da fuerza a las conclusiones anteriores.

Cáncer diferenciado de tiroides: Todos los artículos sobre PET-FDG en el diagnóstico de *recurrencia locorregional, ganglionar regional y a distancia* cuando el rastreo con I131 es negativo demuestran una mayor capacidad diagnóstica de la PET-FDG frente a los MDC, y resulta de mayor valor cuando las cifras de Tg se encuentran elevadas y cuando el paciente está bajo terapia sustitutiva. La PET ha demostrado la existencia de metástasis en ganglios de tamaño normal y en un 45% de pacientes sin elevación de Tg. En tiroides existen 2 estudios de clase B entre los 10 incluidos, lo que hace que las conclusiones anteriores sean de cierto peso.

En linfomas: En la valoración de *tejido viable linfomatoso en masa residual* detectada por TAC tras tratamiento, la PET-FDG presenta una Se comparable o superior a la TAC pero con una Sp muy superior a ésta. En este sentido, la PET juega un papel en el manejo terapéutico al identificar los que requieren tratamiento adicional. La PET-FDG muestra valores paramétricos superiores a otros MDC (generalmente TAC) y frente a la elevación de la lacto-deshidrogenasa (LDH).

4. Detección de recurrencias

En pacientes previamente intervenidos por el tumor primario y ante la presencia de masa

sospechosa de recurrencia con otros métodos de imagen pero sin un diagnóstico concluyente, o bien ante la elevación progresiva de MMTT con estudio de extensión negativo, como en el carcinoma colorrectal cuando el único dato patológico es la elevación progresiva del marcador tumoral CEA, donde la PET alcanza valores de sensibilidad de hasta el 100%. La FDG-PET ha demostrado ser eficaz en la detección de recurrencias post-tratamiento en tumores de cabeza y cuello.

5. Detección de tumor primario de origen desconocido

Situación que puede presentarse por elevación de un marcador tumoral con estudio de extensión negativo o bien por detección de una metástasis de primario desconocido. La PET permite la localización de este tumor primario en un número superior de casos que los MDC, además de su estadificación en la misma exploración.

Otras posibles situaciones clínicas aún en estudio serían:

6. Valoración de la respuesta al tratamiento del cáncer rectal

La PET permite detectar dicha respuesta en el 100% de los casos, frente al 78% de la TAC. La respuesta del tumor pancreático a la RT se detecta más precozmente con PET que con TAC. También resulta más adecuada que la TAC para predecir la respuesta a la QT de inducción tanto del CPNM como a nivel ganglionar, por lo que se puede considerar como una técnica con uso potencial para seleccionar los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento locorregional con intención curativa.

7. Valor pronóstico

Se ha descrito una mayor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con cáncer colorrectal estadificados mediante PET, que se relacionó con una mejor selección de pacientes que se beneficiarán de la cirugía. Se ha comprobado una supervivencia libre de enfermedad significativamente superior en pacientes con *masa residual linfomatosa* con PET negativa, lo que implica que la PET-FDG tiene mayor valor tanto diagnóstico como pronóstico que la TAC. También se demostró relación entre el grado de captación de FDG en el cáncer hepatocelular y la supervivencia de los pacientes.

8. Influencia terapéutica

En unos casos se evitan otros procedimientos diagnósticos invasivos, como la mediastinoscopia en caso de CPNM o biopsia de cresta iliaca para estudio de *infiltración de médula ósea en los linfomas*. En otros casos, la PET serviría de guía para indicar el lugar más favorable a biopsiar y reducir el número de biopsias negativas. En otros pacientes se evitarían cirugías (18-50% casos) al detectar metástasis ganglionares y/o a distancia no sospechadas previamente, que hacen irreseccable la enfermedad o indicar una cirugía con intención curativa (10-28% casos). Por lo tanto, podemos asumir, según los estudios analizados, que la FDG-PET podría cambiar la actitud terapéutica en más del 25% de los pacientes, tanto en el sentido de evitar cirugías innecesarias como indicando la intervención adecuada que finalizaría con su proceso.

VI. Conclusiones y recomendaciones

1. Existen cada vez más artículos sobre las aplicaciones y utilidad clínica de la PET que analizan la eficacia y efectividad clínica de esta tecnología. Como ejemplo a tener en cuenta es que el número de artículos en el año 1996 que incluía oncología y FDG-PET¹ era de unos 4.100 (años 1982 hasta 1996, o sea, un total de 14 años) y en nuestra Revisión Sistemática hemos encontrado 3.293 referencias de un total de 382.230 registros de cáncer, 2.056 registros de FDG y 1.753 registros de PET (años 1998-junio 2001, o sea, un total de 3 años y medio).

2. La calidad de dichos artículos va aumentando progresivamente, de forma que en nuestra Revisión Sistemática hemos encontrado un artículo de clase A y 40 de clase B de un total de 143 incluidos, lo que hace que tengamos un 28% de artículos aceptables. Sin embargo, desde el año 1982 hasta el año 1996 no se encontró ni por la VA-TAP ni por la AETS¹ un solo artículo de clase B.

3. Las situaciones clínicas, en oncología, en las que el uso de la FDG-PET presenta un mayor potencial de utilidad de acuerdo con los resultados clínicos disponibles son:

- **Diagnóstico diferencial benigno/maligno:** en el estudio del NPS indeterminado y de masa pancreática (cáncer de páncreas vs pancreatitis crónica), y en el diagnóstico inicial del cáncer de pulmón no microcítico.
- **Estadificación terapéutica:** de determinados procesos tumorales (linfomas y cáncer de pulmón no microcítico).
- **Reestadificación tras tratamiento:** de ciertos tumores, así como **detección de tejido tumoral viable en masa residual** de linfomas.
- **Diagnóstico de recurrencias y su estadificación:** en pacientes previamente intervenidos y con sospecha clínica o radiológica de recurrencia o por elevación de marca-

dores tumorales, como en el carcinoma colorrectal y carcinoma diferenciado de tiroides, melanoma, cabeza y cuello y algunos tumores del SNC.

- **Diagnóstico de tumor primario de origen desconocido:** en casos de elevación progresiva de marcadores tumorales sin evidencia de lesión en otras técnicas de imagen o por detección de metástasis de TOD.

4. Existen otras indicaciones potenciales de la FDG-PET en oncología en las que aún no existe suficiente evidencia, bien por la escasa prevalencia de estos casos o por la parvedad del número de artículos encontrados o bien por su escaso nivel metodológico. En estos tumores o situaciones clínicas (carcinoma hepático, esófago y páncreas, cáncer del SNC, útero, ovario, testículo, próstata, sarcomas y tumores de partes blandas) se podrían realizar ensayos clínicos controlados y aleatorios utilizando la PET y comparándola de forma independiente y con enmascaramiento con otras tecnologías diagnósticas morfo-estructurales y funcionales.

Por último, señalar el todavía escaso número de estudios de coste-efectividad, aunque en este apartado hemos de señalar que tanto la Revisión de Robert y Milne² como la ECRI (incluida en el informe de la INAHTA)⁸ consideraban que la FDG-PET era coste-efectiva en el carcinoma de pulmón no microcítico y en la valoración del tratamiento del cáncer (y en particular la quimioterapia), en especial en el carcinoma de pulmón no microcítico y el cáncer de mama. También se apuntaban indicios de coste-efectividad para todos los tumores susceptibles de quimioterapia y en algunos susceptibles de otras técnicas terapéuticas. En cualquier caso, los estudios actualmente en marcha y los que puedan desarrollarse en un futuro contribuirán a esclarecer el verdadero valor de la FDG-PET en sus diversas indicaciones.

Tablas

Tabla 1

Peticiones PET correspondientes al año 2000 (ámbito INSALUD no transferido)

Peticiones PET en distintos tumores y situaciones clínicas en los que se estimaba había cierta evidencia en la literatura médica de la utilidad de la PET	Número (%)
Melanoma Recurrente	21 (4,5)
Cáncer Colorrectal Recurrente	52 (11,3)
Nódulo Pulmonar Solitario	52 (11,3)
Estadificación del Carcinoma Pulmonar no microcítico	56 (12,2)
Recidiva Tumoral vs Radionecrosis en Tumores SNC (especialmente gliomas)	11 (2,4)
Tumores recurrentes de tiroides	4 (0,86)
Estadificación de linfomas	40 (8,7)
Tumores de origen desconocido	8 (1,7)
Tumores de Cabeza y Cuello recurrentes	7 (1,5)
Total	251 (54,5)
Proporción respecto a las peticiones totales PET (n=460) en ese período	54,5

Tabla 2

Solicitudes de pruebas PET por situaciones clínicas más frecuentes y tumores. INSALUD no transferido. Período 2000

Situación clínica	TUMORES												Total por filas
	Cáncer de mama	Cáncer de pulmón	NPS	Tumores cabeza-cuello	Cáncer colon-recto	Tumores de cerebro	Melanomas	Linfomas	Cáncer de testículo	Tumores digestivos	Otros tumores	TOD	
1. Diagnóstico 1.º de malignidad	—	8 (2,1%)	47 (12,2%)	1 (0,3%)	—	4 (1,0%)	—	—	—	—	—	—	60 (15,6%)
2. Localización de tumor 1.º ante metástasis o presencia de marcadores elevados	—	—	—	—	5 (1,3%)	—	—	—	—	—	—	8 (2,1%)	13 (3,4%)
3. Estadificación pre-tratamiento	5 (1,3%)	25 (6,5%)	—	7 (1,8%)	19 (4,9%)	—	25 (6,5%)	29 (7,5%)	—	—	5 (1,3%)	—	115 (29,9%)
4. Diferenciación recurrencia/cicatriz local	—	—	—	5 (1,3%)	7 (2,3%)	19 (4,9%)	—	—	—	—	—	—	31 (8,1%)
5. Evaluación posible recidiva y/o metástasis en seguimiento	13 (3,4%)	21 (5,5%)	—	9 (2,3%)	45 (11,7%)	—	22 (5,7%)	7 (2,3%)	2 (0,5%)	10 (2,6%)	24 (6,2%)	—	153 (39,7%)
6. Evaluación post-tratamiento inmediata (tumor residual)	—	1 (0,3%)	—	2 (0,5%)	2 (0,5%)	—	—	6 (1,6%)	1 (0,3%)	—	1 (0,3%)	—	13 (3,4%)
Total por columnas	18 (4,7%)	55 (14,3%)	47 (12,2%)	24 (6,2%)	78 (20,3%)	23 (6,0%)	47 (12,2%)	42 (10,9%)	3 (0,8%)	10 (2,6%)	30 (7,8%)	8 (2,1%)	Total general 385

NOTA: El total (n=385) no coincide con el total de la tabla 1 (n=460) ya que las peticiones de PET incluían también patología no oncológica.

Tabla 3

Colaboración Cochrane²⁷. Listado de información requerida de cada estudio en su inclusión en una Revisión Sistemática sobre la exactitud de las pruebas diagnósticas (modificada)

A. Criterios para la validez de los estudios. Aplicable a todos los artículos	
<p>a. ¿Se comparó la prueba con un estándar válido de referencia?, categorizar los estudios por el tipo de estándar de referencia empleado.</p> <p>b. ¿La prueba y el estándar de referencia se midieron independientemente (ciegos) uno de otro?*</p> <p>* De las dos clases intermedias la decisión de cuál es la más válida depende de la prueba específica que se evalúa y del estándar de referencia (sesgo de medida).</p>	<p>Clases posibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prueba medida independientemente del estándar de referencia y viceversa (MÁXIMA VALIDEZ). • Prueba medida independientemente del estándar de referencia pero no viceversa. • El estándar de referencia medido independientemente de la prueba estudiada pero no viceversa. • La prueba estudiada y el estándar de referencia no fueron medidos independientemente el uno del otro (MÍNIMA VALIDEZ).
<p>c. ¿La selección de los pacientes que fueron evaluados por el estándar de referencia se hizo con independencia de los resultados de la prueba investigada? (para evitar el sesgo de verificación)^a.</p> <p>d. ¿Se midió la prueba estudiada con independencia de toda información clínica?</p> <p>e. ¿Se midió el estándar de referencia antes de que se iniciaran las intervenciones y, por lo tanto, se conocieran los resultados de la prueba estudiada? (para evitar la paradoja de tratamiento).</p>	
B. Criterios adicionales de validez para estudios que comparan pruebas diagnósticas	
<p>f. ¿Las distintas pruebas se compararon dentro de un diseño correcto?*</p> <p>* De las dos clases intermedias la decisión de cuál es la más válida depende de la prueba específica que se evalúa y del estándar de referencia.</p>	<p>Clases posibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas las pruebas se hicieron independientemente (ciegos a los resultados de las otras pruebas) en cada paciente (MÁXIMA VALIDEZ). • Las diferentes pruebas realizadas se hicieron de forma aleatoria. • Todas las pruebas se hicieron en cada paciente pero no fueron evaluadas independientemente. • Las distintas pruebas se realizaron en distintos pacientes pero no de forma aleatoria (MÍNIMA VALIDEZ).
C. Criterios relevantes para la aplicabilidad de los resultados	
<p>C1. Respecto al problema clínico.</p>	<p>a. Distribución de la patología (por ejemplo: de los diferentes estadios de un determinado cáncer en los clasificados como enfermos por el estándar de referencia).</p> <p>b. Distribución de los casos considerados como no-enfermos (por ejemplo: mezcla de casos en aquellos clasificados como no-enfermos por el estándar de referencia).</p> <p>c. Condiciones del estudio (cuidados primarios, cuidados terciarios, pacientes externos, internos, etc.).</p> <p>d. Duración de la enfermedad antes de la prueba que se estudia.</p> <p>e. Pruebas previas/filtro de referencia: respecto a qué información clínica (incluyendo las pruebas previas) está siendo evaluada en la prueba que se investiga.</p> <p>f. Condiciones de comorbilidad.</p> <p>g. Información demográfica: edad, sexo u otras variables que pueden actuar como aproximaciones (proxies) para lo anterior.</p>

^a Sesgo de selección: este criterio requiere que haya una clara definición (se debe constatar y declararlo) de la(s) población(es) (utilizando criterios como los C1.c-f) que representa(n) el(los) problema(s) de interés. En una población definida el sesgo de verificación puede ser impedido con alguna de las estrategias señaladas en el cuadro 1.

Tabla 3 (Continuación)

Colaboración Cochrane²⁷. Listado de información requerida de cada estudio en su inclusión en una Revisión Sistemática sobre la exactitud de las pruebas diagnósticas (modificada)

C. Criterios relevantes para la aplicabilidad de los resultados	
C2. Respecto a la prueba investigada.	h. Señalar las distintas formas de cómo se realizó la prueba investigada (por ejemplo: diferentes métodos bioquímicos). i. Indicar el umbral utilizado (otra información útil puede ser los hallazgos del estándar de referencia en los sujetos excluidos). j. Porcentaje excluido porque la prueba era irrealizable o el resultado indeterminado. k. Reproducibilidad de la prueba investigada.
D. Medidas indirectas de calidad y aplicabilidad	
a. Año del estudio (o publicación). b. Prevalencia de la enfermedad. c. Tamaño de la muestra (puede ser el mínimo del grupo enfermo o sano). d. Diseño del estudio (prospectivo, retrospectivo). e. ¿El estudio se ha publicado como artículo o como resumen (abstract)?	

Cuadro 1

<ul style="list-style-type: none"> • Medir el estándar de referencia en poblaciones consecutivas. • Medir el estándar de referencia en una muestra aleatoria de poblaciones consecutivas. • Medir el estándar de referencia en muestras aleatorias de sujetos positivos o negativos en la prueba investigada y ajustar para diferentes fracciones de muestra. • Medir la prueba investigada en muestras aleatorias de sujetos dentro de los grupos definidos por el estándar de referencia como enfermo o no-enfermo. En ausencia de una información más detallada, registrar el porcentaje de los que recibieron la prueba estudiada pero que no estuvieron sometidos al estándar de referencia.

Tabla 4

Jaeschke y cols.³⁶ Evaluación y aplicación de los resultados de los estudios de los exámenes diagnósticos

¿Son válidos los resultados del estudio?	
1. Criterios principales.	l. Existió una comparación ciega, independiente, con un estándar de referencia? m. ¿Incluyó la muestra de pacientes un espectro adecuado de enfermos a los cuales en la práctica clínica se les aplicara el procedimiento diagnóstico?
2. Criterios secundarios.	<ul style="list-style-type: none"> • Influyeron los resultados del examen objetivo de la evaluación en la decisión de realizar el estándar de referencia? • ¿Se describieron los métodos para realizar el examen con el suficiente detalle para permitir su reproducción?
¿Cuáles fueron los resultados?	
¿Se presentan las tasas de probabilidad de los resultados del examen o se proporcionan los datos necesarios para su cálculo?	
¿Me ayudarán los resultados en la asistencia a mis pacientes?	
1. ¿Serán satisfactorias en mi ámbito tanto la reproducibilidad del resultado del examen como su interpretación? 2. ¿Son aplicables los resultados a mis pacientes? 3. ¿Modificarán los resultados mi tratamiento? 4. ¿Se encontrarán mejor los pacientes como consecuencia del examen?	

Tabla 5

ANAES³², enero 2000. Guía de análisis de la literatura y gradación de las recomendaciones (ligeramente modificada)

CARÁTULA DE LECTURA DE UN ARTÍCULO DIAGNÓSTICO			
Título y autor del artículo:			
Rev./Año/Vol./Páginas:			
Tema del artículo:			
Señalar con una X en la casilla de SÍ, NO o ? según corresponda a las preguntas siguientes:	SÍ	NO	?
1. ¿Los objetivos están claramente definidos?			
2. Metodología:			
<ul style="list-style-type: none"> • ¿La prueba estudiada se ha comparado con una prueba de referencia fiable y válida, determinada <i>a priori</i>? • ¿Se describe el método de selección de los pacientes? • ¿La frecuencia de la enfermedad en la muestra estudiada se corresponde a los hallazgos epidemiológicos conocidos? • ¿Está definido el término "normal"? 			
3. Análisis de los resultados:			
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Los resultados han sido analizados de forma ciega cuando ello ha sido posible? • ¿Las características diagnósticas de la prueba analizada están calculadas o son calculables (sensibilidad, especificidad)? 			
4. ¿Se ha buscado la utilidad clínica de la prueba analizada?			
COMENTARIOS:			

Tabla 6
Artículos excluidos

Motivo exclusión	Autores
Por carecer de un patrón de referencia objetivo	Quesada JL ⁴⁵ , Torizuka T ⁴⁶ , Partridge S ⁴⁷ , Ruhlmann J ⁴⁸ , Wang H ⁴⁹ , Feine U ⁵⁰ , Jansson T ⁵¹ , Mattei R ⁵² , Luketich JD ⁵³ , Pasquali C ⁵⁴ .
Por estar incluidos los pacientes en un estudio posterior	Grunwald F ⁵⁵ , Bares R ⁵⁶ , Moog F ⁵⁷ , Gupta NC ⁵⁸ , Vansteenkiste JF ⁵⁹ , Grunwald F ⁶⁰ , Vansteenkiste JF ⁶¹ , Stollfuss JC ⁶² , Bader JB ⁶³ , Rose DM ⁶⁴ .
Por no presentar suficientes datos para calcular los parámetros diagnósticos.	Goldberg MA ⁶⁵ , Newman JS ⁶⁶ , Bares R ⁶⁷ , Ahmad A ⁶⁸ , Fenchel S ⁶⁹ , Ferlin G ⁷⁰ .
Por publicarse con anterioridad a la fecha convenida	Hubner KF ⁷¹ , Frank A ⁷² , Hubner KF ⁷³ , Kubota K ⁷⁴ , Vitola JV ⁷⁵ , Findlay M ⁷⁶ .
Por comparar la PET con otros métodos en un número de pacientes <12	Briele B ⁷⁷ , Buchmann I ⁷⁸ , Kiffer JD ⁷⁹ , Hoegerle S ⁸⁰ , Haseman MK ⁸¹ .
Por incluir estudios PET de coincidencia	Mastin ST ⁸² , Mukherji SK ⁸³ , Hoekstra OS ⁸⁴ .
Por no estudiar patología tumoral	Otte A ⁸⁵ .
Por tratarse de una revisión, no de estudios primarios	Romer W ⁸⁶ , Gould MK ⁸⁷ , Ruhlmann J ⁸⁸ , Park KC ⁸⁹ , Weber WA ⁹⁰ , Yasuda S ⁹¹ , Okada J ⁹² , Beyer T ⁹³ , Weber WA ⁹⁴ .
Por no disponer de ellos en el momento de la revisión	Kunkel M ⁹⁵ , Kunkel M ⁹⁶ , Rahn AN ⁹⁷ , Lang O ⁹⁸ , Orino K ⁹⁹ , Yang JH ¹⁰⁰ , Pecking AP ¹⁰¹ , Chaiken L ¹⁰² , Hung GU ¹⁰³ , Kanamaru H ¹⁰⁴ , Oyama N ¹⁰⁵ , Rubinstein R ¹⁰⁶ , Torizuka T ¹⁰⁷ , Kitase M ¹⁰⁸ , Kubota K ¹⁰⁹ , Fukunaga T ¹¹⁰ , Worsley DF ¹¹¹ , Karlan BY ¹¹² .
Por tratarse de pósters presentados en congresos	Zhuang HM ¹¹³ , Mortensen J ¹¹⁴ , Trampal C ¹¹⁵ .
Por estar duplicados	Di Martino E ¹¹⁶ , Haenggeli CA ¹¹⁷ , Ukena D ¹¹⁸ , Vansteenkiste JF ¹¹⁹ , Vansteenkiste JF ¹²⁰ .

Tabla 7
Clasificación de los artículos incluidos en virtud del tipo de neoplasia

Número de orden	Patología	Número de artículos incluidos
1	Sistema Nervioso Central	4
2	Cáncer de cabeza y cuello	16
3	Cáncer de tiroides	10
4	Cáncer de mama	11
5	Cáncer de pulmón	11
6	Nódulo Pulmonar Solitario (NPS)	5
7	Cáncer de esófago	6
8	Cáncer de hígado	2
9	Cáncer de páncreas	14
10	Carcinoma colorrectal	20
11	Cáncer de próstata	3
12	Cáncer de testículo	6
13	Cáncer de ovario	3
14	Cáncer de útero y cérvix	3
15	Linfomas	22
16	Tumores de origen desconocido (TOD)	7
	Total	143

Tabla 8
VA-TAP¹⁷, 1996. Requisitos de las pruebas diagnósticas

Grupos de comparación claramente identificados, ≥ 1 libres de la patología objeto de estudio.
Estándar diagnóstico objetivo (p.ej.: un resultado de laboratorio) o un estándar diagnóstico clínico simultáneo (p.ej.: un venograma para las trombosis venosas profundas) con criterios reproducibles y demostrables para cualquier componente interpretado subjetivamente (p.ej.: acuerdo entre observadores superior al azar).
Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados de la prueba estándar de referencia.
Interpretación del estándar diagnóstico sin conocimiento del resultado de la prueba.

Tabla 9
VA-TAP¹⁷, 1996. Grados de la evidencia

Grado	Criterio fundamental	Requisitos
A	Estudios con resultados generalizables a una amplia variedad de enfermos y que no presentan defectos metodológicos significativos.	≥ 35 enfermos y ≥ 35 sujetos sin la enfermedad analizada (ya que tales números dan un intervalo de confianza del 95% cuyo límite inferior excluye 0,90 si el error estándar es de 1). Pacientes escogidos de una muestra clínica representativa (no filtrados para incluir sólo casos graves) cuyos síntomas sean completamente descritos. Los diagnósticos han de ser definidos por un estándar de referencia apropiado. Los estudios PET han de ser de alta calidad técnica y evaluados independientemente del diagnóstico de referencia.
B	Estudios con un espectro más estrecho de generalización, y con pocos defectos metodológicos que están bien descritos (su impacto en los resultados puede ser evaluado).	≥ 35 enfermos con y sin patología. Espectro más limitado de pacientes, reflejando típicamente un sesgo de referencia o Centros Universitarios (patología más grave). Libre de otros defectos metodológicos que promuevan interacción entre los resultados de la prueba y el diagnóstico de la enfermedad. Estudios prospectivos.
C	Estudios con varios defectos metodológicos.	Muestras pequeñas. Información incompleta. Estudios de exactitud diagnóstica retrospectivos.
D	Estudios con múltiples defectos metodológicos.	No existe un estándar de referencia fiable para el diagnóstico. Dependencia entre los resultados de la prueba estudiada y la determinación del diagnóstico final. No se pudo determinar la fuente de la cohorte de pacientes o estaba obviamente influida por los resultados de la prueba (sesgo de verificación) Opiniones no basadas en los datos.

Tabla 10
MSAC, 2000³. Designación de niveles de la evidencia

Niveles	Criterio fundamental
I	Evidencia obtenida de una Revisión Sistemática de todos los Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados relevantes.
II	Evidencia obtenida de al menos un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado correctamente diseñado.
III-1	Evidencia obtenida de Pseudo-Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados correctamente diseñados (asignación de método diagnóstico alternante o algún otro método).
III-2	Evidencia obtenida de estudios comparativos con controles concurrentes y asignación del método diagnóstico no aleatoria (estudios de cohortes), estudios de casos y controles o series temporales interrumpidas con grupo de control.
III-3	Evidencia obtenida de estudios comparativos con controles históricos, dos y más estudios de una sola rama o series temporales interrumpidas sin un grupo de control paralelo.
IV	Evidencia obtenida de series de casos, bien sean post-prueba o pre-prueba y post-prueba.

Fuente: NHMRC (1999).

Tabla 11

NHS R&D. CEBM⁴⁴, 1998. Niveles de evidencia y grados de las recomendaciones (modificada)

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Requisitos de las pruebas diagnósticas
A	1.^a	Revisiones Sistemáticas (RS) (con <i>homogeneidad</i> ^a) de estudios diagnósticos de Nivel 1 o una Guía de Práctica Clínica validada por un conjunto de pruebas.
	1b	Comparación ciega independiente de un espectro apropiado de pacientes consecutivos, a todos los cuales se les ha realizado la prueba diagnóstica que se investiga y el estándar de referencia.
	1c	SpPins y SnNouts ^b absolutos.
B	2.^a	Revisiones Sistemáticas (RS) (con <i>homogeneidad</i> ^a) de estudios diagnósticos de Nivel ≥ 2 .
	2b	Comparación ciega independiente, pero o bien en pacientes no consecutivos o bien confinados a un espectro estrecho de los sujetos del estudio (o ambas circunstancias), a todos los cuales se les ha realizado la prueba diagnóstica que se investiga y el estándar de referencia o una Guía de Práctica Clínica no validada por un conjunto de pruebas.
	3b	Comparación ciega independiente de un espectro apropiado de pacientes consecutivos, pero el estándar de referencia no se ha realizado a todos los pacientes del estudio.
C	4	El estándar de referencia no se aplicó de forma independiente o no se aplicó ciegamente.
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en la fisiología, estudios de investigación o "primeros principios".

Se puede añadir un signo menos "-" para denotar el nivel que falla (o que no suministra una respuesta concluyente) a causa de:

1. Un resultado con un amplio intervalo de confianza (por ejemplo, que impida descartar un beneficio o perjuicio clínico importante).
2. Una Revisión Sistemática con heterogeneidad problemática y estadísticamente significativa.
3. Tal o cual evidencia no es concluyente y, por lo tanto, sólo puede generar recomendaciones de grado D.

^a Se entiende homogénea una RS que esté libre de variaciones problemáticas en las direcciones y grados de los resultados entre los estudios individuales.

^b Un SpPin absoluto es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado positivo hace el diagnóstico seguro en la clase correspondiente. Un SnNout absoluto es un hallazgo diagnóstico cuya sensibilidad es tan alta que un resultado negativo excluye el diagnóstico en la clase correspondiente.

Tabla 12
(Niveles de Fryback y Thornbury). VA-TAP¹⁷, 1996

Nivel	Medidas típicas de análisis
I. Eficacia técnica	<ul style="list-style-type: none"> — Resolución de pares de líneas. — Cambio en la función de transferencia de modulación. — Rango en la escala de grises. — Cantidad de abigarramiento. — Nitidez.
II. Eficacia en la exactitud diagnóstica	<ul style="list-style-type: none"> — Cantidad de diagnósticos normales o anormales en una serie de casos. — Exactitud diagnóstica (porcentaje de diagnósticos correctos en una serie de casos). — Sensibilidad y especificidad en una situación clínica definida. — Medidas del área de la curva ROC.
III. Eficacia para el juicio diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> — n (%) de casos en series en los que la imagen se juzgó útil para realizar el diagnóstico. — Cambios en la tendencia de la distribución de probabilidades del diagnóstico diferencial. — Diferencias subjetivas clínicas en las probabilidades diagnósticas antes y después de la prueba. — Cociente de probabilidades estimado de forma empírica y subjetiva para una prueba positiva y negativa.
IV. Eficacia terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> — Número (%) de veces en que la imagen se consideró útil para planificar el manejo de los enfermos en series de casos. — Porcentaje de veces en que procedimientos médicos (terapéuticos o diagnósticos) fueron evitados por la información suministrada por la imagen. — Porcentaje de veces en que la terapia pre-prueba cambió tras la información de la imagen (inferido retrospectivamente de los informes clínicos). — Porcentaje de veces que cambiaron los clínicos su terapia después de obtener la información de la prueba.
V. Eficacia en resultados para los enfermos	<ul style="list-style-type: none"> — Porcentaje de enfermos que mejoraron con la prueba diagnóstica en comparación con los que no la usaron. — Procedimientos médicos o morbilidad evitados tras la información suministrada por la imagen. — Cambios en los (AVACs) QALYs. — Coste por (AVACs) QALYs ahorrado por la información suministrada por la prueba diagnóstica.
VI. Eficacia social	<ul style="list-style-type: none"> — Análisis coste/beneficio, coste/efectividad o coste/utilidad realizado desde una perspectiva social.

Tabla 13

Distribución de los artículos incluidos que comparan la FDG-PET con otras tecnologías teniendo en cuenta la patología y el nivel de evidencia alcanzado según los criterios de la MBE^{17,18}

Patología	Clasificación metodológica (MBE)				Total
	A	B	C	D	
Sistema Nervioso Central			4		4
Cáncer de cabeza y cuello		3	6	7	16
Cáncer de tiroides		2	1	7	10
Cáncer de mama			6	5	11
Cáncer de pulmón	1	4	2	4	11
Nódulo Pulmonar Solitario		5			5
Cáncer de esófago		3	3		6
Cáncer de hígado		1	1		2
Cáncer de páncreas		5	4	5	14
Carcinoma colorrectal		5	9	6	20
Cáncer de próstata			2	1	3
Cáncer de testículo		2	2	2	6
Cáncer de ovario				3	3
Cáncer de útero y cérvix		1	2		3
Linfomas		8	7	7	22
Tumores de origen desconocido (TOD)		1	1	5	7
Total	1	40	50	52	143

Tabla 14

Distribución de los artículos incluidos que comparan la PET con otras tecnologías diagnósticas teniendo en cuenta la patología y los niveles de Fryback y Thornbury^{37,38}

Patología	II. Eficacia en la exactitud diagnóstica	IV. Eficacia terapéutica	Total
Sistema Nervioso Central	4		4
Cáncer de cabeza y cuello	17		16
Cáncer de tiroides	10	1	11
Cáncer de mama	11		11
Cáncer de pulmón	11	1	12
Nódulo Pulmonar Solitario	5	1	6
Cáncer de esófago	6		6
Cáncer de hígado	2		2
Cáncer de páncreas	12	1	13
Carcinoma colorrectal	17	12	29
Cáncer de próstata	3		3
Cáncer de testículo	6		6
Cáncer de ovario	3		3
Cáncer de útero y cérvix	3		3
Linfomas	22	4	26
Tumores de origen desconocido (TOD)	7	1	8
Total	138	21	159

Tabla 15

Clasificación de los artículos incluidos que aportan datos primarios y que comparan la FDG-PET con otras tecnologías en función de la evidencia y grado de recomendación

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = ó > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnósticos	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica	Clasificación de Fryback y Thornbury	Nivel de evidencia y graduación de las recomendaciones	NHS R&D. CEBM
Tumores de cerebro									
Ricci PE ¹²¹	31	+	+	+	+	C	II	2b	B
Chao ST ¹²²	47	+	+	+	-	C	II	4	C
Sasaki M ¹²³	23	+	+	-	+	C	II	4	C
Bader JB ¹²⁴	30	+ (n=1 cicatriz)	+	+	+	C	II	1b	A
Tumores de cabeza y cuello									
Kunkel M ¹²⁵	20	+	+	-	-	D	II	4	C
Di Martino E ¹²⁶	40	+	+	-	+	C	II	4	C
Kau RJ ¹²⁷	70	+	+	+	+	B	II	2b	B
Lowe VJ ¹²⁸	12	+	+	+	+	C	II	4	C
Kresnik E ¹²⁹	54	+	+	-	-	D	II	4	C
Kao CH ¹³⁰	36	+	+	+	+	C	II	2b	B
Adams S ¹³¹	60	+	+	+	+	B	II	2b	B
Farber LA ¹³²	28	+ (14 controles)	+	-	-	D	II	4	C
Hanasono MM ¹³³	133	+	+	-	-	D	II	4	C
Safa AA ¹³⁴	14	+ (3 controles)	+	+	+	C	II	2b	B
Paulus P ¹³⁵	38	+	+	-	-	D	II	4	C
Li P ¹³⁶	43	+	+	-	-	D	II	4	C
Goerres GW ¹³⁷	28	+	+	+	+	C	II	2b	B
Slevin NJ ¹³⁸	21	+	+	+	+	C	II	4	C
Nowak B ¹³⁹	71	+	+	-	-	D	II	4	C
McGuirt WF ¹⁴⁰	188	+	+	+	+	B	II	2b	B

Cáncer de tiroides									
Schluter B ¹⁴¹	64	+	+	-	-	D	II,IV	4	C
Yeo JS ¹⁴²	22	+	+	+	+	B	II	4	C
Grunwald F ¹⁴³	222	-	+	-	-	D	II	4	C
Conti PS ¹⁴⁴	25	+	+	+	+	B	II	2b	B
Chung JK ¹⁴⁵	54	-	+	-	-	C	II	4	C
Wang W ¹⁴⁶	37	-	+	-	-	D	II	4	C
Dietlein M ¹⁴⁷	58	+	+	+	+	B	II	1b	A
Feine U ¹⁴⁸	48	-	+	-	-	D	II	5	D
Feine U ¹⁴⁹	24	-	+	-	-	D	II	4	C
Frilling A ¹⁵⁰	13	-	+	-	+	D	II	4	C
Cáncer de mama									
Palmedo H ¹⁵¹	20	+ (7 controles)	+	+	+	C	II	2b	B
Scheidhauer K ¹⁵²	30	+ (7 controles)	+	+	+	C	II	2b	B
Noh DY ¹⁵³	27	+ (8 controles)	+	-	-	D	II	4	C
Eubank WB ¹⁵⁴	33	+	+	-	-	D	II	4	C
Ohta M ¹⁵⁵	51	+ (42 controles)	+	+	+	C	II	4	C
Schirrmeister H ¹⁵⁶	117	+ (59 controles)	+	+	+	C	II	2b	B
Ohta M ¹⁵⁷	32	+ (13 controles)	+	-	-	D	II	4	C
Yutani K ¹⁵⁸	40	+ (2 controles)	+	+	+	C	II	2b	B
Bassa P ¹⁵⁹	16	-	+	-	-	D	II	4	C
Bender H ¹⁶⁰	75	+	+	-	-	D	II	4	C
Hubner KF ¹⁶¹	87	+ (11 controles)	+	+	+	C	II	4	C
Cáncer de pulmón									
ChangLai SP ¹⁶²	156	+	+	-	-	D	II	4	C
Kutlu CA ¹⁶³	21	+	+	-	-	D	II	4	C
Tatsumi M ¹⁶⁴	21	-	+	-	-	D	II	5	D
Graeber GM ¹⁶⁵	96	+	+	+	+	C	II	2b	B
Marom EM ¹⁶⁶	100	+	+	-	-	D	II	4	C
Weder W ¹⁶⁷	100	+	+	+	+	B	II,IV	2b	B
Steinert HC ¹⁶⁸	47	+	+	+	+	A	II	2b	B
Vansteenkiste JF ¹⁶⁹	56	+	+	+	+	B	II	1b	A
Vansteenkiste JF ¹⁷⁰	15	+	+	+	+	C	II	2b	B
Bury T ¹⁷¹	110	+	+	+	+	B	II	1b	A
Higashi K ¹⁷²	22	+	+	+	+	C	II	2b	B

Tabla 15 (Continuación)

Clasificación de los artículos incluidos que aportan datos primarios y que comparan la FDG-PET con otras tecnologías en función de la evidencia y grado de recomendación

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = ó > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnósticos	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica	Clasificación de Fryback y Thornbury	Nivel de evidencia y graduación de las recomendaciones	NHS R&D. CEBM
Nódulo pulmonar solitario									
Richter JA ¹⁷³	55	+ (12 benignos)	+	+	+	B	II, IV	2b	B
Prauer HW ¹⁷⁴	50	+ (23 benignos)	+	+	+	B	II	1b	A
Lowe VJ ¹⁷⁵	89	+	+	+	+	B	II	1b	A
Hagberg RC ¹⁷⁶	49	+	+	+	+	B	II	4	C
Dewan NA ¹⁷⁷	22	+ (15 benignos)	+	+	+	B	II	2b	B
Tumores de esófago									
Kobori O ¹⁷⁸	33	-	+ (AP)	+	+	C	II	4	C
Choi JY ¹⁷⁹	48	+	+ (AP)	+	+	B	II	2b	B
Flamen P ¹⁸⁰	74	+	+ (AP)	+	+	B	II	2b	B
Block MI ¹⁸¹	58	+ (14 controles)	+ (AP)	+	+	B	II	1b	A
Kole AC ¹⁸²	26	-	+ (AP)	+	+	C	II	1b	A
Rankin SC ¹⁸³	25	+	+ (AP)	+	+	C	II	4	C
Cáncer de hígado									
Trojan J ¹⁸⁴	14	-	+	+	+	C	II	4	C
Hustinx R ¹⁸⁵	64	+	+	+	+	B	II	4	C

Cáncer de páncreas									
Higashi T ¹⁸⁶	12	-	+	-	+	D	II	4	C
Mertz HR ¹⁸⁷	35 n=4	+	+	-	+	C	II	4	C
Daenen F ¹⁸⁸	21	+	+	-	-	D	II	4	C
Delbeke D ¹⁸⁹	65	+	+	-	-	D	II, IV	4	C
Imdahl A ¹⁹⁰	48	+ (21 controles)	+	+	+	B	II	4	C
Frohlich A ¹⁹¹	168	+ (74 controles)	+	+	+	B	II	1b	A
Franke C ¹⁹²	19	-	+	-	-	D	II	4	C
Rajput A ¹⁹³	13	+	+	+	+	C	II	4	C
Nakamoto Y ¹⁹⁴	34	+ (22 controles)	+	-	+	C	II	4	C
Stollfuss JC ¹⁹⁵	73	+	+	+	+	B	II	2b	B
Inokuma T ¹⁹⁶	46	+ (11 controles)	+	+	+	B	II	2b	B
Inokuma T ¹⁹⁷	25	-	+	-	-	D	II	4	C
Friess H ¹⁹⁸	80	+	+	+	+	B	II	4	C
Bares R ¹⁹⁹	40	+ (13 controles)	+	-	+	C	II	4	C
Carcinoma colorrectal									
Franke J ²⁰⁰	33	+ (8 controles)	+	-	-	D	II	4	C
Staib Ly cols ²⁰¹	100	+	+	+	+	B	II, IV	2b	B
Imdahl A ²⁰²	71	+	+	+	+	B	II, IV	2b	B
Boykin KN ²⁰³	14	+	+	-	+	D	II, IV	4	C
Ogunbiyi OA ²⁰⁴	58	+	+	-	+	C	II, IV	4	C
Keogan MT ²⁰⁵	18	+ (5 controles)	+	+	+	C	II	4	C
Fong Y ²⁰⁶	40	+	+	-	+	C	II, IV	4	C
Flanagan FL ²⁰⁷	22	+ (7 controles)	+	-	-	D	II, IV	4	C
Ruhlmann J ²⁰⁸	59	+	+	+	+	B	II	2b	B
Delbeke D ²⁰⁹	52	+	+	+	+	B	II	4	C
Takeuchi O ²¹⁰	23	+	+	-	+	C	II	4	C
Valk PE ²¹¹	115	+	+	+	+	B	II, IV	2b	B
Flamen P ²¹²	103	+	+	-	+	C	II	4	C
Whiteford MH ²¹³	105	+	+	-	+	C	II, IV	4	C
Willkomm P ²¹⁴	28	+	+	-	-	D	II	4	C
Guillem JG ²¹⁵	15	-	+	+	+	C	II	2b	B
Zhuang H ²¹⁶	80	-	+	-	-	D	IV	4	C
Flamen P ²¹⁷	50	+	+	+	+	C	II, IV	1b	A
Strasberg SM ²¹⁸	43	-	+	+	-	D	IV	4	C
Topal B ²¹⁹	91	-	+	+	+	C	IV	1b	A

Tabla 15 (Continuación)

Clasificación de los artículos incluidos que aportan datos primarios y que comparan la FDG-PET con otras tecnologías en función de la evidencia y grado de recomendación

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = ó > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnósticos	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica	Clasificación de Fryback y Thornbury	Nivel de evidencia y graduación de las recomendaciones	NHS R&D. CEBM
Carcinoma de próstata									
Sanz G ²²⁰	22	-	+	+	+	C	II	4	C
Seltzer MA ²²¹	45	+	+	+	+	C	II	4	C
Shreve PD ²²²	21	+	+	-	-	D	II	4	C
Cáncer de testículo									
Muller M ²²³	19	+	+	+	+	B	II	2b	B
Cremerius U ²²⁴	50	+ (35 controles)	+	+	+	B	II	1b	A
Albers P ²²⁵	34	-	+	+	+	C	II	2b	B
Cremerius U ²²⁶	33	+	+	-	-	D	II	4	C
Wilson CB ²²⁷	21	+	+	-	-	D	II	4	C
Hain SF ²²⁸	31	+	+	+	+	C	II	2b	B
Cáncer de ovario									
Zimny M ²²⁹	24	+ (6 controles)	+	-	-	D	II	4	C
Hubner KF ²³⁰	51	-	+	-	+	D	II	4	C
Nakamoto Y ²³¹	24	+ (9 controles)	+	-	+	D	II	4	C
Carcinoma de útero									
Williams AD ²³²	18	+	+ (AP)	+	+	C	II	2b	B
Sugawara Y ²³³	21	+ (10 controles)	+	+	+	C	II	4	C
Reinhardt MJ ²³⁴	35	+	+ (AP)	+	+	B	II	2b	B

Linfomas									
Jerusalem G ²³⁵	54	+	+	+	+	B	II, IV	2b	B
Moog F ²³⁶	58	+	+	+	+	C	II	2b	B
Stumpe KD ²³⁷	33	+	+	-	-	D	II	4	C
Zinzani PL ²³⁸	44	+	+	-	-	D	II	4	C
Hoh CK ²³⁹	18	-	+	+	+	C	II	2b	B
Cremerius U ²⁴⁰	72	+	+	+	+	C	II	2b	B
Thill R ²⁴¹	27	-	+	+	+	C	II	2b	B
Carr R ²⁴²	50	+	+	-	+	C	II	4	C
Bangerter M ²⁴³	89	+	+	+	+	B	II	2b	B
Moog F ²⁴⁴	78	+	+	+	+	B	II	1b	A
Bangerter M ²⁴⁵	44	+	+	+	+	B	II	2b	B
Cremerius U ²⁴⁶	27	+	+	-	-	D	II	4	C
Jerusalem G ²⁴⁷	60	+	+	-	-	D	II	4	C
Spaepen K ²⁴⁸	93	+	+	+	+	C	II	1b	A
Cremerius U ²⁴⁹	56	+ (32 controles)	+	+	+	B	II	2b	B
Jerusalem G ²⁵⁰	33	+	+	+	+	C	II	1b	A
Buchmann I ²⁵¹	52	+	+	+	+	B	II, IV	1b	A
Hueltenschmidt B ²⁵²	81	+	+	-	-	D	II, IV	4	C
Sutinen E ²⁵³	19	+	+	-	-	D	II	4	C
Buchmann I ²⁵⁴	60	+	+	-	-	D	II, IV	4	C
Bangerter M ²⁵⁵	36	+	+	+	+	B	II	2b	B
Moog F ²⁵⁶	54	+	+	+	+	B	II	4	C
Tumores de origen desconocido									
AAssar OS ²⁵⁷	17	-	+	-	-	D	II	4	C
Kim DG ²⁵⁸	20	-	+	+	-	D	II	4	C
Kole AC ²⁵⁹	29	-	+	+	+	C	II, IV	2b	B
Braams JW ²⁶⁰	13	-	+	+	-	D	II	4	C
Bohuslavizki KH ²⁶¹	53	+	+	+	-	D	II	4	C
Gupta NC ²⁶²	31	+	+	+	+	B	II	1b	A
Greven KM ²⁶³	13	+	+	-	-	D	II	4	C

Tabla 16
Tabla de resultados

Tumores cerebrales

Artículos incluidos	N	Indicación clínica: Diagnóstico diferencial Recidiva/Radionecrosis
Chao ST ¹²² (2001)	47	PET-FDG sola: Se 75%, Sp 81%, LR+ 3,947, LR- 0,309, OR 12,789. Imágenes corregistradas PET-FDG/RM: Se 86%, LR+ 4,3, LR- 0,175, OR 24,571.
Bader JB ¹²⁴ (1999)	30	PET-FDG: Se 79%, Sp 100%, VPP 100%, VPN 14%, PD 80%, LR- 0,21. IMT-SPECT: Se 90%, Sp 100%, VPP 100%, VPN 25%, PD 90%, LR- 0,1. La IMT-SPECT detecta mejor que la PET-FDG (75% frente a 50%) los tumores de grado II. La captación de FDG presentó correlación significativa con el grado de malignidad tumoral, no la de IMT.
Sasaki M ¹²³ (1998)	23	PET-FDG: Se 62%, Sp 100%, VPP 100%, VPN 54%, PD 74%, LR- 0,38. ²⁰¹ Tl-SPECT: Se 94%, Sp 57%, VPP 83%, VPN 80%, PD 83%, LR- 0,1.
Ricci PE ¹²¹ (1998)	31	PET-FDG: Se 86% ± 14% (IC 95%), Sp 22% ± 6% (IC 95%), VPP 73% ± 20 % y VPN 50% ± 49% comparando la captación de glucosa en la lesión con la sustancia blanca contralateral, y comparando con sustancia gris contralateral, Se 73% ± 14% (IC 95%), Sp 56% ± 18% (IC 95%), VPP 80% ± 14% y VPN 46% ± 14%. Diez (32%) pacientes de 31 hubieran sido tratados de forma errónea si sólo se hubieran basado en los hallazgos de la PET.

Tumores de cabeza y cuello

Artículos incluidos	Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas (%)					
		Estadificación ganglionar		DD recidiva/secuelas post-tratamiento		Monitorización del tratamiento	
		PET	MDC	PET	MDC	PET	MDC
Kunkel M ¹²⁵ Di Martino E ¹²⁶ Kao CH ¹³⁰ Lowe VJ ¹²⁸ Kresnik E ¹²⁹ Kau RJ ¹²⁷ Adams S ¹³¹ Farber LA ¹³² Hanasono MM ¹³³ Safa AA ¹³⁴ Paulus P ¹³⁵ Li p ¹³⁶ Goerres GW ¹³⁷ Slevin NJ ¹³⁸ Nowak B ¹³⁹ McGuirt WF ¹⁴⁰	Se	80-100	65-88	71-95	53-100		
	Sp	85-94	40-85	80-100	33-83	73-83	33-50
	VPP	57-90	40-88	84-100	55-88		
	VPN	92-100	72-98	88-93	58-100		
	PD	85-95	53-90	77-85	59-92		

Tabla 16 (Continuación)

Tabla de resultados

Cáncer de tiroides

Artículos incluidos	Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas	
		Reestadificación: Detección de recurrencia local, ganglionar regional y a distancia.	
		PET	TAC
Schluter B ¹⁴¹	Se	70-85%	41-90%
Yeo JS ¹⁴²	Sp	74-100%	83%
Grunwald F ¹⁴³	VPP	78-100%	82%
Conti PS ¹⁴⁴	VPN	56-93%	42%
Chung JK ¹⁴⁵	PD	81-89%	55-75%
Wang W ¹⁴⁶	LR+	1,19-18	2,292-2,412
Dietlein M ¹⁴⁷	LR-	0,738-0,063	0,592-0,711
Feine U ¹⁴⁸			
Feine U ¹⁴⁹			
Frilling A ¹⁵⁰	DOR	1,612-297,667	3,393-3,87

La PET-FDG muestra mayor capacidad diagnóstica en pacientes con rastreo con ¹³¹I negativo, cifras elevadas de tiroglobulina y bajo tratamiento hormonal sustitutivo.
Significativo impacto de la PET-FDG en el manejo terapéutico de estos pacientes (Wang W y cols.¹⁴⁶ en 51% de casos).

Cáncer de mama

Artículos incluidos	Indicaciones clínicas		Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	PD (%)
Palmedo H ¹⁵¹	Diagnóstico del tumor primario	PET	83-96	75-100	83-100	75-91	78-97
Scheidhauer K ¹⁵²		MDC	67-89	45-100	67-100	50-83	70-82
Noh DY ¹⁵³	Estadificación ganglionar	PET	70-100	92-100	82-100	73-92	79-89
Eubank WB ¹⁵⁴		MDC	41-87	96-100	82-100	63-79	73-80
Ohta M ¹⁵⁵	Metástasis óseas	PET	78-100	98	88-94	95-100	88
Schirrmeister H ¹⁵⁶		TAC	46	98	86	88	87
Ohta M ¹⁵⁷		Gammagrafía ósea	78	79	44	94	79
Yutani K ¹⁵⁸	Metástasis a distancia	PET	83-100	87-97	50-71	99-100	96-97
Bassa P ¹⁵⁹		TAC	50-83	95-96	50-71	95-98	91-95
Bender H ¹⁶⁰							
Hubner KF ¹⁶¹							

Detección de ganglios mediastínicos y de mamaria interna (Eubank y cols.¹⁵⁴):
PET: Se 85%, Sp 90%, PD 88%
TAC: Se 54%, Sp 85%, PD 73%.

Tabla 16 (Continuación)

Tabla de resultados

Cáncer de pulmón

Artículos incluidos	Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas					
		Estadificación ganglionar		Reestadificación tras tratamiento			
				Tumoral		Ganglionar	
		PET	MDC	PET	MDC	PET	MDC
ChangLai SP ¹⁶²	Se	50-98%	25-58%	86%	71%	100%	40%
Kutlu CA ¹⁶³	Sp	89-99%	78-94%	62%	38%	70%	33%
Tatsumi M ¹⁶⁴	VPP	50-96%	20-76%	66%	50%	86%	60%
Graeber GM ¹⁶⁵	VPN	89-97%	82-93%	83%	60%	100%	33%
Marom EM ¹⁶⁶	PD	82-95%	68-85%	73%	53%	93%	47%
Weder W ¹⁶⁷	LR+	4,39-89	1,57-9,5	0,48	1,145	3,333	0,597
Steinert HC ¹⁶⁸	LR-	0,094-0,39	0,47-0,61	0,225	0,763		1,181
Vansteenkiste JF ¹⁶⁹	DOR	17,98-801	2,25-20,7	0,1	0,67	0	0,5
Vansteenkiste JF ¹⁷⁰							
Bury T ¹⁷¹							
Higashi K ¹⁷²							

• Para **diagnóstico de metástasis óseas**, Bury T¹⁷¹/Marom EM¹⁶⁶:
 PET-FDG: Sp 98/99%, VPP 90/92%, VPN 98/99%, PD 96/98%, LR+ 45/92, LR- 0,102/0.081, DOR 441/1138,5.
 Gammagrafía ósea: Sp 61/92%, VPP 35/50%, VPN 92/96%, PD 66/87%, LR+ 2,308/6,25, LR- 0,164/0,543, DOR 11,5/14,07.

• Impacto de la PET-FDG en el estadio y terapia del paciente: en un 29-47% de pacientes.

NPS

Artículos incluidos	Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas	
		Diagnóstico diferencial benigno/maligno	
		PET (%)	TAC
Richter JA ¹⁷³	Se	93-100	En todos los estudios las técnicas diagnósticas (RX y TAC torácicas) no eran concluyentes, salvo en el de Prauer y cols ¹⁷⁴ . Parámetros diagnósticos de TAC: Se 100%, Sp 52%, VPP 74%, VPN 100%, PD 80%, LR+ 2,083, LR- 0.
Prauer HW ¹⁷⁴	Sp	70-90	
	VPP	88-95	
Lowe VJ ¹⁷⁵	VPN	87-100	
	PD	87-96	
Hagberg RC ¹⁷⁶	LR+	4-9,8	
	LR-	0,06-0,12	
Dewan NA ¹⁷⁷	OR	43,9-490	

Tabla 16 (Continuación)

Tabla de resultados

Cáncer de esófago

Artículos incluidos	Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas	
		Estadificación ganglionar	
		PET (%)	TAC/ECO (%)
Kobori O ¹⁷⁸	Se	52-100	18-50
Choi JY ¹⁷⁹	Sp	85-97	83-100
Flamen P ¹⁸⁰	VPP	85-100	67-78
Block MI ¹⁸¹	VPN	55	42
Kole AC ¹⁸²	PD	65-96	48-71
Rankin SC ¹⁸³			
<p>Comparando FDG y 11C-colina (Kobori O y cols.¹⁷⁸), para diagnóstico de tumor y estadificación ganglionar mediastínica la PET-FDG Se 69 y 34%, respectivamente, y PET-colina Se 96 y 88%, respectivamente.</p>			

Tumores hepáticos

Artículos incluidos	N	Indicación clínica: Diagnóstico diferencial Recidiva/Radionecrosis
Trojan J ¹⁸⁴ (1999)	14	<p>La TAC detectó lesiones en 13 de los 14 pacientes (S=93%), mientras que la PET sólo en 7 pacientes (S=50%).</p> <p>La supervivencia media de pacientes con lesiones hipermetabólicas en PET fue de 10,1 ± 12 meses, frente a los 26,4 ± 12,5 meses de los que tenían PET-FDG normal (p<0,05).</p> <p>Los pacientes con lesiones hipermetabólicas presentaron valores de AFP significativamente superiores a los de captación normal (121 ± 98 ng/ml vs 73,4 ± 48,4 ng/ml, p<0,05).</p>
Hustinx R ¹⁸⁵ (1998)	64	<p>PET-FDG: Se 97%, Sp 88%, VPP 88%, VPN 97%, LR+ 8,083, LR- 0,034, DOR 237,111.</p> <p>TAC: Se 93%, Sp 75%, VPP 82%, VPN 90%, LR+ 3,72, LR- 0,093, DOR 39,857.</p> <p>ECO: Se 63%, Sp 92%, VPP 83%, VPN 79%, LR+ 7,875, LR- 0,402, DOR 19,581.</p> <p>La PET modificó de forma correcta el diagnóstico de los MDC en 15 de 64 casos (23,4%).</p>

Tabla 16 (Continuación)

Tabla de resultados

Cáncer de páncreas

Artículos incluidos	Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas				
		Diagnóstico diferencial benignidad/malignidad en masa pancreática			Estadificación ganglionar regional y a distancia	
		PET	TAC	ECO	PET	TAC/ECO
Higashi T ¹⁸⁶ Mertz HR ¹⁸⁷ Daenen F ¹⁸⁸ Delbeke D ¹⁸⁹ Imdahl A ¹⁹⁰ Frohlich A ¹⁹⁰ Franke C ¹⁹² Rajput A ¹⁹³ Nakamoto Y ¹⁹⁴ Stollfuss JC ¹⁹⁵ Inokuma T ¹⁹⁶ Inokuma T ¹⁹⁷ Friess H ¹⁹⁸ Bares R ¹⁹⁹	Se	92-100%	58-100%	75-93%	89-100%	65-82%
	Sp	82-100%	23-89%	33-75%	77-91%	61-100%
	VPP	92-100%	60-91%	69-97%	85-94%	87-100%
	VPN	80-100%	69-100%	33-60%	67-100%	31-88%
	PD	90-95%	65-85%	78-92%	88-95%	65-92%
	LR+	1,74-33,3	2,42-12,99	1,12-3,72	4,34-10	1,667
	LR-	0,094-0,26	0-0,574	0,09-0,76	0,11-0,34	0,18-0,57
	DOR	6,69-114,89	6,68-34,50	1,48-39,86	28,23-91	2,905

Higashi T¹⁸⁶: La PET-FDG detecta la respuesta del tumor pancreático a la radioterapia más precozmente con PET que con TAC, aunque la PET no es útil como predictora pronóstica.

Carcinoma colorrectal

Artículos incluidos	Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas (%)							
		Reestadificación (cifras totales)		Recurrencia local		Metástasis hepáticas		Metástasis a distancia	
		PET	MDC	PET	MDC	PET	MDC	PET	MDC
Franke J ²⁰⁰ Staib L ²⁰¹ Imdahl A ²⁰² Boykin KN ²⁰³ Ogunbiyi OA ²⁰⁴ Keogan MT ²⁰⁴ Fong Y ²⁰⁶ Flanagan FL ²⁰⁷ Ruhlmann J ²⁰⁸ Delbeke D ²⁰⁹ Takeuchi O ²¹⁰ Valk PE ²¹¹ Flamen P ²¹² Whiteford MH ²¹³ Willkomm P ²¹⁴ Guillem JG ²¹⁵ Zhuang H ²¹⁶ Flamen P ²¹⁷ Strasberg SM ²¹⁸ Topal B ²¹⁹	Se	87-100	65-91	92-100	57-92	91-100	74-93	79-100	32-74
	Sp	68-100	59-95	80-100	60-89	96-100	60-93	91-100	50-96
	VPP	92-100	80-90	92-100	71-85	96-100	77-91	88-100	60-92
	VPN	70-100	39-87	80-100	70-93	97-100	37-95	83-100	20-93
	PD	83-100	64-84	89-96	70-83	98-99	78-93	85-99	57-91
		<ul style="list-style-type: none"> Guillem JG²¹⁵: detección de la respuesta del cáncer rectal al tratamiento neoadyuvante en el 100% de casos con PET-FDG, en el 78% con TAC. Strasberg SM²¹⁸: mayor supervivencia libre de enfermedad en pacientes estadificados con PET-FDG. PET-FDG en detección de recurrencia tumoral cuando el único dato patológico es la elevación del CEA(): <ul style="list-style-type: none"> Se 75-100%, VPP 89-90%, PD 65-91%. PET condujo a cambio en la actitud terapéutica en 22-68% de pacientes. PET-FDG evitó cirugías innecesarias en 18-50% de pacientes por detección de metástasis no sospechadas previamente. PET condujo a cirugía con intención curativa en 10-28% de pacientes. 							

Tabla 16 (Continuación)

Tabla de resultados

Carcinoma de próstata

Artículos incluidos	N	Indicación clínica. Resultados
Shreve PD ²²² (1999)	34	PET-FDG para detección de metástasis óseas : Se 59%, Sp 86%, VPP 94%, VPN 35%, PD 65%. Se de la PET-FDG para esta indicación inferior a la gammagrafía ósea.
Sanz G ²²⁰ (1996)	21	Estadificación ganglionar y detección de recurrencias.
Seltzer MA ²²¹ (1999)	41	En pacientes con PSA elevado: PET positiva en 27%, TAC en 33% (test de McNemar: no diferencias significativas, p=0,55). Si PSA < 4 ng/ml (n=22), PET positiva en 4%, TAC en 17%.

Tumores testiculares

Artículos incluidos	Indicación clínica	Resultados
Muller M ²²³ Cremerius U ²²⁴	Valoración de respuesta al tratamiento y masa residual	PET-FDG: Sp 92-100%, VPP 78-100%. MDC: 50-55% y 40-78%.
Albers P ²²⁵ Cremerius U ²²⁶	Estadificación y reestadificación ganglionar	PET-FDG: Se 70-87%, VPP 94%, PD 92%. TAC: Se 40-73%, VPP 89% y PD 68%.
Wilson CB ²²⁷ Hain SF ²²⁸	Detección de metástasis a distancia	PET-FDG: Se 100%, Sp 70%. TAC: Se 83%, Sp 50%.

Cáncer de ovario

Artículos incluidos	Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas	
		Estadificación inicial y detección de recurrencia	
		PET (%)	TAC/ECO (%)
Zimny M ²²⁹	Se	80-83	73-82
Hubner KF ²³⁰	Sp	53-100	53-75
	VPP	86-100	77
Nakamoto Y ²³¹	PD	82-86	73

Carcinoma de útero y cérvix

Artículos incluidos	Indicación clínica: Estadificación ganglionar
Williams AD ²³² Sugawara Y ²³³ Reinhardt MJ ²³⁴	PET-FDG: Se 91-100%, Sp 80-100%, VPP 100% MDC (TAC y/o RM): Se 73-80%, Sp 83-100%, VPP 67%.

Tabla 16 (Continuación)

Tabla de resultados

Linfomas

Artículos incluidos	Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas						
		Valoración de masa residual			Estadificación ganglionar		Estadificación extraganglionar	
		PET	TAC	LDH	PET	MDC	PET	MDC
Jerusalem G ²³⁵ Moog F ²³⁶	Se	70-100	35-100	14-57	89-100	81-93	81-100	63-81
Stumpe KD ²³⁷ Zinzani PL ²³⁸ Hoh CK ²³⁹	Sp	71-100	17-77	84-93	94-100	41-100	98-100	93-99
Cremerius U ²⁴⁰ Thill R ²³⁹	VPP	83-100	38-60	33-82	90-100	57-94	57-100	90
Bangerter M ²⁴³ Moog F ²⁴⁴	VPN	84-100	64-100	70-82	86-100	70-98	97-100	70
Bangerter M ²⁴³ Cremerius U ²⁴⁶ Jerusalem G ²⁴⁷ Spaepen K ²⁴⁸	PD	83-98	48-64	73-78	94-100	56-97	98-99	78-98
Cremerius U ²⁴⁹ Jerusalem G ²⁵⁰ Buchmann I ²⁵¹	LR+	3,138-12,5	1,205-2	2-6,25	2,941-99	1,373-9	166	80
Hueltenschmidt B ²⁵² Sutinen E ²⁵³	LR-	0-0,3	0,18-0,844	0,512-0,9	0-0,422	0,128-0,463	0,0	0,194
Buchmann I ²⁵⁴ Bangerter M ²⁵⁵	DOR	15-33	1,803-10,11	2,16-11,74	14,864-376	2,963-22	4,10	
Carr R ²⁴² . Diagnóstico de infiltración de médula ósea: PET-FDG: Se 62%, Sp 90%, VPP 1%, VPN 76%, PD 78%, LR+ 6,2, LR- 0,422, DOR 14,684.								
Moog F ²⁵⁶ Todos los parámetros diagnósticos de la PET-FDG en la detección de afectación ósea son del 100%, la gammagrafía ósea: Se 71%, Sp 87%, VPP 71%, VPN 87%, PD 82%, LR+ 5,462, LR- 0,333, DOR 16,385.								
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con PET positivas se asocian a < SLE (Spaepen K²⁴⁸, Cremerius U²⁴⁹) con significación estadística (p=0,0057). • PET-FDG detecta metástasis no sospechadas con otras técnicas (en un 14-48% de pacientes). • La PET-FDG modifica el estadio tumoral en un 10-16% de pacientes. 								

Tumores de origen desconocido

Artículos incluidos	Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas	
		Localización del tumor primario	
		PET (%)	TAC/RM (%)
Assar OS ²⁵⁷ Kim DG ²⁵⁸ Kole AC ²⁵⁹	Se	50-85	45-71
Braams JW ²⁶⁰	Sp	45-100	75-100
Bohuslavizki KH ²⁶¹	VPP	14-100	71
Gupta NC ²⁶²	VPN	78-83	75-77
Greven KM ²⁶³	PD	40-90	73-77

Tabla 17
Clasificación de los estudios incluidos en los cuales no se compara la PET
con otras tecnologías diagnósticas

Estudios (referencia)	Número de estudios	Patología	Situaciones clínicas	I. Eficacia técnica	II. Eficacia en la exactitud diagnóstica	IV. Eficacia terapéutica	TOTAL
Hustinx R ²⁶⁴ , Roelcke U ²⁶⁵ , Gross MW ²⁶⁶ , Kaschten B ²⁶⁷ , Spence AM ²⁶⁸ , Bruehlmeier M ²⁶⁹ , Goldman S ²⁷⁰ , Tamura M ²⁷¹ , De Witte O ²⁷²	9	SNC*	Detección de tumores 1. ^{os} ((t)*, n*=2) Detección de tumores 1. ^{os} (n=3) Analizar la eficacia de la RT (n=2) Planificación Tratamiento (n=2)	2	4	3	9
Haenggeli CA ²⁷³ , Hustinx R ²⁷⁴ , Anzai Y ²⁷⁵ , Kitagawa Y ²⁷⁶ , Okamura T ²⁷⁷ , Collins BT ²⁷⁸ , Mitsuhashi N ²⁷⁹ , Minn H ²⁸⁰ , Lowe VJ ²⁸¹ , Sakamoto H ²⁸² , Brun E ²⁸³	11	C & C*	Recurrencia tumoral (n=3) Tumor residual (n=1) Detección tumoral ((t), n=2) Evaluación post-tratamiento (n=4) Detección tumoral (n=3) Evaluación pronóstica (n=1) Evaluación Mts.* (n=1)	2	9	4	15
Wang W ²⁸⁴ , Dietlein M ²⁸⁵ , Sasaki M ²⁸⁶ , Bloom AD ²⁸⁷ , Adams S ²⁸⁸	5	Tiroides	Evaluación pronóstica (n=1) Evaluación post-tratamiento (n=1) Detección tumoral (n=3)		4	1	4
Dose J ²⁸⁹ , Greco M ²⁹⁰ , Crippa F ²⁹¹ , Smith IC ²⁹² , Oshida M ²⁹³ , Moon DH ²⁹⁴ , Crippa F ²⁹⁵ , Avril N ²⁹⁶ , Adler LP ²⁹⁷ , Utech CI ²⁹⁸ , Avril N ²⁹⁹ , Avril N ³⁰⁰	12	Mama	Estadificación ganglionar axilar (n=6) Evaluación pronóstica (n=2) Recurrencia o Mts. tumoral (n=1) Detección tumoral (n=3)		12		12
Palm I ³⁰¹ , Schumacher T ³⁰² , Schmid RA ³⁰³ , Vaylet F ³⁰⁴ , Higashi K ³⁰⁵ , Schmid RA ³⁰⁶ , Vansteenkiste JF ³⁰⁷ , Nestle U ³⁰⁸ , Gupta N ³⁰⁹ , Ahuja V ³¹⁰ , Higashi K ³¹¹ , Nettelbladt OS ³¹² , Kalff V ³¹³ , Ukena D ³¹⁴ , Munley MT ³¹⁵	15	Pulmón	Mts (n=2) Estadificación 1. ^a (n=4) Evaluación pronóstica (n=3) Planificación Tratamiento ((t), n=1) Detección tumoral (n=3) Reestadificación (n=1) Planificación Tratamiento (n=2) Recurrencia tumoral (n=1)	1	13	2	16

Tabla 17 (Continuación)
Clasificación de los estudios incluidos en los cuales no se compara la PET con otras tecnologías diagnósticas

Estudios (referencia)	Número de estudios	Patología	Situaciones clínicas	I. Eficacia Técnica	II. Eficacia en la exactitud diagnóstica	IV. Eficacia terapéutica	TOTAL
Woo JK ³¹⁶ , Gambhir SS ³¹⁷	2	NPS*	Detección tumor (n=1)		1	1	2
Weber WA ³¹⁸ , Brucher BL ³¹⁹ , McAteer D ³²⁰ , Couper GW ³²¹ , Fukunaga T ³²² , Luketich JD ³²³	6	Esófago-gástrico	Evaluación post-tratamiento (n=3) Estadificación 1. ^a (n=2) Evaluación pronóstica (n=1) Detección tumoral (n=1)		4	3	7
Hosten N ³²⁴ , Mantaka P ³²⁵ , Collins BT ³²⁶ , Delbeke D ³²⁷ , Vitola JV ³²⁸ , Torizuka T ³²⁹ , Torizuka T ³³⁰	7	Hígado y Mts. hepáticas	Detección tumor (n=5) Planificación Tratamiento (n=1) Evaluación post-tratamiento (n=2) Gradación histológica (n=1)		6	3	9
Bares R ³³¹ , Buck AC ³³² , Sandler A ³³³ , Higashi T ³³⁴ , Zimny M ³³⁵ , Nakata B ³³⁶ , Kato T ³³⁷	7	Páncreas	Estadificación 1. ^a (n=1) Evaluación pronóstica (n=2) Gradación histológica ((t), n=2) Detección tumor (n=3)	2	6		8
Desai DC ³³⁸ , Vansteenkiste JF ³³⁹ , Mukai M ³⁴⁰ , Ruhlmann J ³⁴¹ , Bender H ³⁴²	5	Colorrecto	Planificación Tratamiento (n=1) Estadificación 1. ^a (n=2) Reestadificación (n=1)		3	1	4
Goldberg MA ³⁴³ , Bachor R ³⁴⁴	2	Riñón	Detección tumor (n=2)		2		2
Kosuda S ³⁴⁵ , Bachor R ³⁴⁶	2	Vejiga urinaria	Estadificación ganglionar (n=1) Reestadificación (n=1)		2		2
Liu IJ ³⁴⁷ , Heicappell R ³⁴⁸ , Hofer C ³⁴⁹ , Effert PJ ³⁵⁰	4	Próstata	Detección tumor (n=1) Mts. linfáticas(n=1) Recurrencias (n=1) Estadificación 1. ^a (n=1)		4		4

Estudios (referencia)	Número de estudios	Patología	Situaciones clínicas	I. Eficacia Técnica	II. Eficacia en la exactitud diagnóstica	IV. Eficacia terapéutica	TOTAL
Sugawara Y ³⁵¹ , Stephens AW ³⁵²	2	Testículo (t. germinal)	Evaluación post-tratamiento (n=2)			2	2
Schroder W ³⁵³ , Romer W ³⁵⁴	2	Ovario	Estadificación 1. ^a (n=2)		2		2
Kuhnel G ³⁵⁵ , Rose PG ³⁵⁶ , Umesaki N ³⁵⁷	3	Útero-cérvix	Estadificación 1. ^a (n=1) Estadificación ganglionar (n=1) Recurrencias y Mts. (n=1)		3		3
Mainolfi C ³⁵⁸ , Bumann D ³⁵⁹ , Dimitrakopoulou-Strauss A ³⁶⁰ , Lapela M ³⁶¹ , Rodriguez M ³⁶² , Okada J ³⁶³ , Okada J ³⁶⁴ , Okada J ³⁶⁵	8	Linfomas	Estadificación 1. ^a (n=2) Reestadificación(n=1) Evaluación post-tratamiento (n=3) Gradación histológica (n=3) Evaluación pronóstica (n=2)		8	2	11
Bohuslavizki KH ³⁶⁶ , Lonneux M ³⁶⁷ , Schipper JH ³⁶⁸	3	TODS*o	Detección tumor 1. ^o (n=6)		3		3
TOTAL			105	7	86	22	116

* n=número de estudios. SNC=Sistema Nervioso Central. C & C=cabeza y cuello. NPS=Nódulo Pulmonar Solitario. TOD=Tumores de Origen Desconocido. SUV=Standard Uptake Value. Mts.=metástasis. (t)=eficacia técnica.

NOTA: El que los dos totales no coincidan se debe a que varios estudios han sido clasificados en más de un nivel de Fryback y Thornbury.

Anexo I. Búsqueda secundaria (Estrategias)

Fecha: 20 de julio de 2001

Fuente: EMBASE: 349

#4 #1 and #2 and #3 (349 records)
#3 NEOPLASM* or TUMO* or CANCER (382230 records)
#2 fdg (2056 records)
#1 (POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY) in TI (1753 records)

CANCERLIT: 1045

([ti] positron emission tomography OR [ti] PET) AND (FDG OR fluoro-desoxy-glucose OR fluoro-desoxyglucose)

COCHRANE (CD ROM): 47

#1 POSITRON AND EMISSION AND TOMOGRAPHY
#2 #1 OR PET
#3 #2 AND (CANCER OR NEOPLASM* OR TUMO*)

CLINICAL TRIALS (Medline WebSPIRS): 14 registros

(((((FDG) or (FDG-) or (FDG-F18) or (FDG-FDG) or (FDG-GLUCOSE) or (FDG-IMAGING) or (FDG-MIBI) or (FLUORODESOXYGLUCOSE) or (FLUORODESOXYGLUCOSE) or (FLUORODESOXYGLUCOSE) or ((18FDG) or (18FDG-HYPERMETABOLISM) or (18FDG-HYPOMETABOLISM) or (18FDG-PET) or (18FDG-PET-EXAMINATION) or (18FDG-POSITRON) or (18FDG-POSITRON-EMISSION) or (18FDG-POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHE) or (18FDG-UPTAKE) or (18FDG-BASED)) or ((FLUORO-D-GLUCOSE) or (FLUORO-DEOXY-D-GLUCOSE) or (FLUORO-DEOXY-GLUCOSE) or (FLUORO-DEOXYGLUCOSE)) or ((18F-DEOXY-D-GLUCOSE) or (18F-DEOXYFLUROGLUCOSE) or (18F-DEOXYGLUCOSE) or (18F-DG) or (18F-DG-PET))) and (('Tomography-Emission-Computed' / all subheadings) or (positron emission tomography))) and (cancer or neoplasms or tumo*)) and ((clinical trial*) or (('Clinical-Trials' / all subheadings) or ('Clinical-Trials-Phase-I' / all subheadings) or ('Clinical-Trials-Phase-II' / all subheadings) or ('Clinical-Trials-Phase-III' / all subheadings) or ('Clinical-Trials-Phase-IV' / all subheadings) or ('Controlled-Clinical-Trials' / all subheadings) or ('Meta-Analysis' / all subheadings) or ('Randomized-Controlled-Trials' / all subheadings)))

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS (NHS del CRD): 277

#37 #35 and #36
#36 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
#35 #34 not (#20 or #21 or #22 or #25)
#34 #31 and #32 and #33
#33 #29 or #30
#32 #26 or #27 or #28
#31 cancer or tumo* or neoplasm*

#30 fdg
 #29 'Fludeoxyglucose-F-18' / all subheadings
 #28 pet
 #27 'Tomography-Emission-Computed' / all subheadings
 #26 positron emission tomography
 #25 #23 not (#23 and #24)
 #24 human in tg
 #23 animal in tg
 #22 editorial in pt
 #21 letter in pt
 #20 comment in pt
 #19 language in ab
 #18 english in ab
 #17 reviewed in ab
 #16 articles in ab
 #15 review in pt
 #14 review in ab
 #13 trials in ab
 #12 sources in ab
 #11 selection in ab
 #10 medline in ab
 #9 controlled in mesh
 #8 trials in mesh
 #7 extraction in ab
 #6 meta-analysis in pt
 #5 published in ab
 #4 randomized in mesh
 #3 literature in ab
 #2 synthesis in ab
 #1 meta in ab

MEDLINE (PUBMED):

Para PET-FDG, en general, en oncología: 1561

(«positron emission tomography»[All Fields] OR («pet»[All Fields] OR «pet/18f fdg»[All Fields]) OR «Tomography, Emission-Computed»[MESH]) AND ((«fluorodeoxyglucose»[All Fields] OR «fluordesoxyglucose»[All Fields]) OR («fdg»[All Fields] OR «fdg f18»[All Fields] OR «fdg fdg»[All Fields] OR «fdg glucose»[All Fields]) OR («18f 2 deoxy 2 fluoro d glucose»[All Fields] OR «18f 2 deoxy 2 fluoroglucose»[All Fields] OR «18f 2 deoxy d glucose»[All Fields] OR «18f 2 deoxyglucose»[All Fields] OR «18f 2 fdg»[All Fields] OR «18f 2 fluoro 2 d deoxyglucose»[All Fields] OR «18f 2 fluoro 2 deoxy d glucose»[All Fields] OR «18f 2 fluoro 2 deoxyglucose»[All Fields] OR «18f 2 fluoro 2 deoxyglucose positron»[All Fields] OR «18f 2 fluoro d glucose»[All Fields] OR «18f 2 fluoro 2 deoxyglucose»[All Fields]) OR («deoxyglucose»[All Fields] OR «deoxyglucose/diagnostic use»[All Fields] OR «deoxyglucose/g»[All Fields] OR «deoxyglucose 6 phosphate»[All Fields] OR «deoxyglucose 6 phosphates»[All Fields]) AND («cancer»[All Fields] OR «tumor»[All Fields] OR «neoplasm»[All Fields] OR Neoplasms[MESH])

Para cada tumor se ha realizado búsqueda libre y controlada por tesauro (términos MESH), y se han utilizado diferentes sinónimos, combinando los diferentes términos mediante el operador booleano OR. El resultado de cada uno se ha combinado mediante el operador AND con la estrategia general descrita anteriormente.

Central nervous system/Brain
 Lymphoma/ Lymphoma,non-Hodgkin/ Hodgkin Disease/
 Colonic adenocarcinoma/ Rectal neoplasms/Colorectal neoplasms/rectal anal
 Nodule pulmonary/Coin lesion, Pulmonary/

Lung
Breast
Head and neck/facial/parotid/ear/oropharyngeal/nasopharyngeal/hypopharyngeal/pharyngeal/laryngeal/larynx/oral cancer/oral cavity
Thyroid neoplasms/adenocarcinoma, papillary/adenocarcinoma, follicular/carcinoma, medullary/carcinoma,
papillary
Unknown primary tumor/neoplasms, unknown primary
Liver metastases/liver metastasis/hepatocarcinoma/hepatoma
Pancreatic/pancreas
Testicular/testicle/testis/germinoma/dysembryoma/neoplasms, germ cell and embryonal.
Prostate
Ovarian/ovary
Uterine neoplasms/uterine adenosarcomas/endometrial neoplasms
Bladder/vesical/vesicae

Se han seleccionado artículos a partir de 01/01/1997 en los siguientes tumores: pulmón, NPS, colon, mama, cabeza y cuello. Desde 01/01/1998 para cerebro. En los siguientes tumores no se ha limitado por fecha: próstata, linfomas, útero, TOD, hígado, páncreas, testículo, ovario, vejiga urinaria, tiroides.

Anexo II

Se ha procedido a realizar una síntesis cuantitativa (metaanálisis) del comportamiento diagnóstico de la FDG-PET en los tumores de páncreas.

De un total de 21 artículos identificados e incluidos en nuestra Revisión Sistemática (según la estrategia de búsqueda bibliográfica previamente descrita y los criterios de inclusión-exclusión descritos en pág. 17) hemos seleccionado 5 para inclusión en el metaanálisis, ello de acuerdo con los criterios descritos a continuación.

Entre los *criterios de inclusión*^{369,370,371,375, 376,377} para la síntesis cuantitativa se estableció en primer lugar el diagnóstico primario de cáncer de páncreas. Dado el escaso número de casos que se refirieran a las metástasis a distancia o ganglionares en los artículos revisados, éstas no fueron consideradas. En cuanto a la técnica analizada fue la FDG-PET ya que, de acuerdo a lo expuesto en el capítulo I, la PET con otros radiofármacos se excluyó de nuestra Revisión Sistemática. Se incluyeron sólo estudios observacionales que aportaban datos primarios, sin considerar los datos agregados, revisiones o estudios que sólo contemplaran aspectos técnicos o que no tuvieran en cuenta de forma primordial la clínica. En estos estudios que analizan una prueba diagnóstica funcional y de imagen en el diagnóstico del cáncer primario tiene una gran influencia el diseño en los resultados obtenidos, por lo que sólo fueron incluidos los artículos sin sesgos evidentes, esto es, que presentaban una calidad metodológica suficiente como para que los mismos tuvieran un peso claro en la fuerza de la evidencia^{370,371}.

Hay que tener en cuenta que, aunque el número de artículos publicados es muy extenso, sólo unos pocos tiene una calidad metodológica que supere un dintel razonablemente riguroso. De hecho, ello ha impedido realizar metaanálisis en otras Revisiones anteriores (en esta Revisión encontramos 3.293 referencias sobre FDG-PET y cáncer y se obtuvieron los abstracts de 766; de ellos, tras su lectura completa, sólo 41 tenían una calidad metodológica adecuada).

Se ha llegado a la síntesis cuantitativa de resultados cuando los estudios de base alcanzaron un nivel mínimo de homogeneidad en la metodología empleada en los estudios analizados y en los objetivos a cumplir (lógicamente, para agrupar datos y resumir resultados, los estudios deben ser no sólo relevantes sino también similares^{370,371,375}). Por lo tanto, la selección de los artículos a incluir se hizo en base a la metodología y objetivos de los artículos de forma exclusiva y no se tuvieron en cuenta los resultados. Con ello se buscaba eliminar un posible sesgo de selección. Cuando se hizo un metaanálisis alternativo incluyendo 2 estudios de calidad metodológica C que cumplieran en lo demás los criterios de inclusión, aumentó relativamente el estadístico de heterogeneidad (el chi cuadrado pasó de 2,97 [p=0,56, 4 gl] a 6,71 [p=0,35, 6 gl]). También se realizó otro metaanálisis alternativo utilizando dos estudios de clase B que no coincidían en el objetivo, obteniéndose un chi cuadrado de 3,14 (p=0,79, 6gl) que no difería mucho del encontrado en nuestro análisis.

Criterios de exclusión: Se rechazaron los artículos de clase metodológica C y D (porque no podía descartarse la presencia de potenciales sesgos que harían difícilmente interpretables los resultados obtenidos), los que no aportaban datos primarios diagnósticos y los que no consideraron el diagnóstico primario de malignidad y la FDG-PET, ello por los motivos expuestos anteriormente. Con todo esto se pretendía alcanzar la homogeneidad suficiente para poder agregarlos de forma adecuada.

También se rechazaron los artículos que no permitían calcular la sensibilidad y especificidad.

En definitiva, los 5 estudios incluidos son los únicos que encontramos de clase metodológica B de la clasificación de la evidencia de Kent y Larson (VA-TAP, ver nuestra Revisión Sistemática) que cumplieran los criterios de inclusión. En la tabla siguiente se detallan los artículos excluidos y el motivo de su exclusión.

Número de orden	Estudios excluidos	Año	Motivo de la exclusión
1	Bares R ¹⁹⁹	1994	Sesgos importantes; escaso número de controles (n=13)
2	Buck AC ³³²	2001	El objetivo del trabajo no concuerda; muy pocos controles
3	Daenen F ¹⁸⁸	2000	Sesgos; escasa calidad metodológica
4	Delbeke D ¹⁸⁹	1999	Sesgos metodológicos
5	Franke C ¹⁹²	1999	Escaso número de enfermos y baja calidad metodológica con sesgos
6	Fröhlich A ¹⁹¹	1999	Objetivo distinto al de nuestro estudio (valora metástasis)
7	Higashi T ³³⁴	1998	El objetivo del trabajo no concuerda; apenas controles
8	Higashi T ¹⁸⁶	1999	Analiza metástasis; sesgos; muy pocos pacientes (n=8)
9	Inokuma T ¹⁹⁶	1995	Limitada calidad metodológica; sesgos; no hay controles
10	Imdahl A ¹⁹⁰	1999	Datos confusos; escaso número de controles
11	Mertz HR ¹⁸⁷	2000	Escaso número de controles(n=4); sesgos
12	Nakamoto Y ¹⁹⁴	1999	El objetivo no concuerda con nuestros criterios; no hay controles
13	Nakata B ³³⁶	1997	El objetivo del trabajo no concuerda; no controles; sesgos
14	Rajput A ¹⁹³	1998	Escaso número de pacientes y controles; sesgos
15	Sendler A ³³³	1998	Sesgos; escaso número de controles (n=9)
16	Stollfuss JC ¹⁹⁵	1995	Los presupuestos metodológicos y conclusiones no concuerdan

El número total de sujetos incluidos en los estudios analizados fue de 341, de los que 227 padecían cánceres pancreáticos y 114 eran controles.

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el programa estadístico PRESTA (versión 2,21, de abril 1999) de la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal y el programa de metaanálisis EPIMETA (versión beta) del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de EE.UU.

Tabla de características de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa

Estudio	Año	Pacientes	Controles	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)
Bares ³³¹	1996	55	30	0,85 (0,74-0,92)	0,78 (0,59-0,88)	17,9 (6,6-48,5)
Friess ¹⁹⁸	1995	48	32	0,94 (0,83-0,98)	0,87 (0,72-0,95)	110,6 (31,3-390,7)
Inokuma ¹⁹⁶	1995	35	11	0,94 (0,89-0,97)	0,82 (0,64-0,91)	71,4 (14,1-361,3)
Kato ³³⁷	1995	15	9	0,93 (0,81-0,98)	0,78 (0,57-0,86)	44,4 (5,5-355,1)
Zimny ³³⁵	1997	74	32	0,85 (0,74-0,92)	0,77 (0,59-0,88)	29,7 (11,3-78,5)

Se=sensibilidad, Sp=especificidad, OR=odds ratio o cociente de desigualdad relativa.

En todos estos estudios se calcularon la Se, Sp, VPP, VPN, PD, LR+, LR- (Likelihood Ratio) y la OR (Odds Ratio), utilizando una tabla de 2X2 para los resultados de la FDG-PET. Para más características de los estudios incluidos en este análisis cuantitativo, ver el texto de la Revisión Sistemática (capítulo IV y tablas de clasificación de la evidencia, de resultados y tabla 17).

Para la FDG-PET la sensibilidad agregada fue igual a 92 (EE de 1,51, IC 95% de 89,07-95,0). La especificidad agregada fue de 81 (EE de 3,3, IC 95% de 74,75-87,68). El test de homogeneidad realizado con el chi cuadrado fue de 5,64 y 1,50, respectivamente ($p=0,22$ y $p=0,83$ para 4 grados de libertad). No se detectaron outliers. Se utilizó el OR (Odds Ratio, oportunidad relativa o cociente de desigualdad relativa) para medir el efecto de los estudios. El OR se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula: $OR = (\text{sensibilidad}/1\text{-especificidad}) / (1\text{-sensibilidad}/\text{especificidad})$.

Los resultados del metaanálisis respecto a la OR de la FDG-PET son los siguientes³⁶⁹:

- 1) El test de homogeneidad realizado con el chi cuadrado fue de 2,97 para 4 grados de libertad ($p= 0,56$). Se utilizó el modelo de efectos fijos ya que la varianza entre estudios encontrada no indujo a pensar que procedía aplicar el modelo de efectos aleatorios.
- 2) Se encontró un OR agregado de 22,72 (EE de 7,45, IC 95%: 8,11-37,34). Para el cálculo del error estándar y del intervalo de confianza se aplicó el método basado en la varianza de Woolf.

En cuanto a las limitaciones de la síntesis cuantitativa, hay que señalar en primer lugar que el relativo bajo número de controles ($n=114$) frente al número de casos ($n=227$) hace que la potencia estadística de la prueba estudiada sea menor de la deseable. Además, la alta prevalencia encontrada en los artículos incluidos en el metaanálisis (la prevalencia va de 60 a 76) nos hace pensar en una posible sobreestimación de la precisión diagnóstica de la FDG-PET. Por otra parte, no se pueden descartar sesgos de confusión dado que no se pudo utilizar el OR ajustado, ello debido a la escasez de datos aportados por los estudios primarios (son preferibles los datos ajustados para evitar sesgos de confusión^{369,370,371}). También tendría que considerarse el potencial sesgo de referencia inducido por el hecho de que todos los estudios incluidos han sido realizados en hospitales universitarios. Por último, debido a la escasez de estudios que comparan sensibilidades y especificidades de la FDG-PET y otros medios convencionales de imagen, no se pudo comparar la *performance* de la PET en relación a la de otros medios diagnósticos.

En conclusión, podemos decir que este metaanálisis provee cierta evidencia de que la FDG-PET puede ser una prueba útil para la detección de tumores malignos pancreáticos, aunque los estudios disponibles presentan limitaciones metodológicas y sería deseable disponer de estudios rigurosos que arrojaran luz definitiva al respecto.

Apéndice

Tabla resumen de los estudios

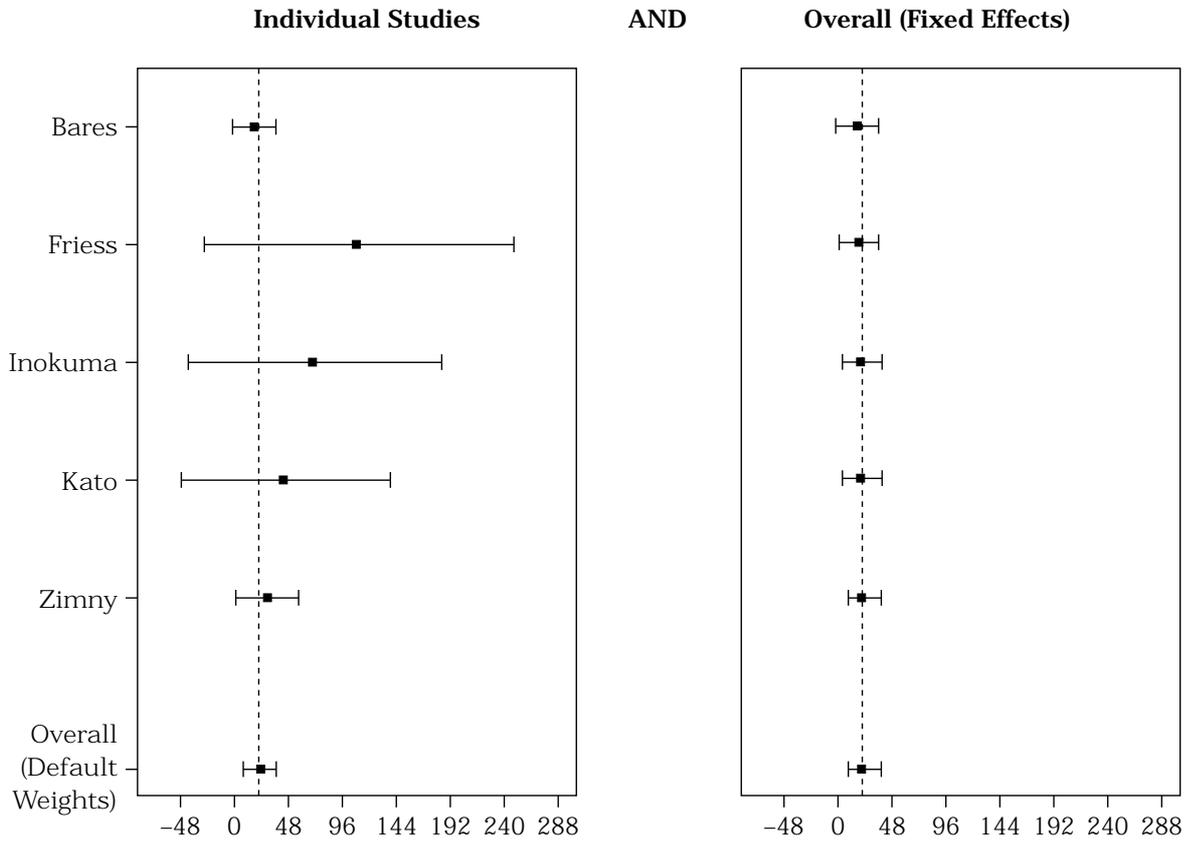
Estudio	Pacientes	Estadio	Uso clínico de la PET	Prueba de referencia	Resultados (Se, Sp, PD, VPP y VPN)	Prevalencia	Situación
Prospectivo Bares ²⁸⁷ 1996	N=85 (51 H, 34 M), EM=59		Sospecha de cáncer de páncreas	Hallazgos intra-operatorios y AP	85, 78, 85, 87, 74	65	Cuidado terciario (hospital universitario)
Prospectivo Friess ¹⁵⁴ 1995	N=80 (60 H, 20 M), EM de 60,5 a 50	I (n=1) II (n=7) III (n=23) IV (n=17)	Discriminar entre cáncer y pancreatitis crónica	AP	94, 87, 91, 92, 90	60	Cuidado terciario (hospital universitario)
Prospectivo Inokuma ¹⁵² 1995	N=46 (25 H, 21 M), EM de 62		Sospecha de cáncer de páncreas	AP y seguimiento	94, 82, 91, 94, 82	76	Cuidado terciario (hospital universitario)
Prospectivo Kato ²⁹³ 1995	N=24 (20 H, 4 M), EM=55 ($\pm 10,6$)		Discriminar entre cáncer y masas benignas	AP y seguimiento de 3 años	93, 78, 87, 87, 87	62	Cuidado terciario (hospital universitario)
Prospectivo Zimny ²⁹¹ 1997	106 (80 H, 42 M), EM de 56,8	pN0=10 pN1=26 pM0=15 pM1=31	Sospecha de cáncer de páncreas	AP	85, 77, 85, 93, 71	70	Cuidado terciario (hospital universitario)
H: hombre, M: mujer, EM: edad media pacientes, Se: sensibilidad, Sp: especificidad, PD: precisión diagnóstica, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.							

Modificada de Mijnhout y cols.¹¹

Tabla de cumplimiento de los estudios incluidos respecto a los criterios de la lista para evaluar la validez de los estudios diagnósticos recomendada por el Grupo de Trabajo Cochrane de Métodos para las Revisiones Sistemáticas de pruebas diagnósticas y de cribado de pacientes²⁷

Estudios	Inokuma	Friess	Zimny	Kato	Bares
<i>Criterios para la validez interna de los estudios</i> ¿Se comparó la prueba con un estándar válido de referencia?	Sí (AP en 41, por clínica en 5)	Sí (AP en todos)	Sí (AP en todos)	Sí (AP en 21, anal. y clínica en 3)	Sí (AP en todos)
¿La prueba y el estándar de referencia se midieron independientemente (ciegos) uno de otro?*	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Estándar de referencia con independencia de la PET (para evitar el sesgo de verificación)	Sí	Sí (todos se operaron)	Sí (todos se operaron)	Sí	Sí (todos se operaron)
¿Se midió la prueba estudiada con independencia de toda información clínica?	Sí	Sí	Sí	Sí	No se menciona
Diseño del estudio (prospectivo, retrospectivo)	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo
<i>Criterios de validez externa</i> ¿Espectro adecuado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Muestra consecutiva?	Sí	Sí	Sí	No	Sí
¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se especifican los criterios de exclusión?	No se excluye ningún paciente	No se excluye ningún paciente	Sí (se excluyeron dos fallecidos)	No se menciona	No se menciona
Pueden extraerse datos para una tabla 2*2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Criterios de la prueba estudiada</i> ¿Se detalla la aplicación de la PET?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se definen los criterios para definir una PET positiva?	Sí	Sí	Sí	No	Sí
<i>Medidas indirectas de calidad y aplicabilidad</i> Año del estudio (o publicación)	1995	1994	1997	1994	1996
Prevalencia de la enfermedad	76%	60%	70%	62%	65%
Tamaño de la muestra (puede ser el mínimo del grupo enfermo o sano)	46 (35 cánceres, 11 lesiones benignas)	80 (48 cánceres, 32 pancreatitis crónicas)	106 (74 cánceres, 32 pancreatitis crónicas)	24 (15 cánceres, 9 lesiones benignas)	85 (55 cánceres, 30 lesiones benignas)

OR de la PET en cáncer de páncreas



Effect Size with 95% Confidence Bounds.

Referencias bibliográficas

Referencias de las Revisiones sobre ¹⁸F₂FDG-PET

1. Rodríguez Garrido M, Conde Olasagasti JL, García-Comas L, Alcaide JF. Informe sobre la tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología clínica no neurológica. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid, octubre de 1997.
2. Robert G, Milne R. "Positron emission tomography: establishing priorities for health technology assessment". Health Technol Assess. 1999; 3(16). NCCHTA.
3. Davina Gherzi, Kirsten Howard, Les Irwig, Glenn Salkeld, John Simes. "Commonwealth Review of Positron Emission Tomography. Final MSAC assessment report". March 2000. Medicare Services Advisory Committee's (MSAC) Supporting Committee for PET. Department of Health and Aged Care. Canberra. Australia
4. Rodríguez Garrido M, Conde Olasagasti JL, González-Enríquez J, Alcaide JF, Miguélez-Hernández C. Informe sobre la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en neurología. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid, junio de 1999. ISBN: 84-920334-9-5.
5. Fernández-Vieito R. Tomografía por Emisión de Positrones (PET): Indicación de uso apropiado. Trabajo realizado en el marco del "Convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Subsecretaría de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III para la evaluación y estudios de Técnicas y Procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud". Proyecto dirigido por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba), del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, 4 de noviembre 1999.
6. Estadísticas del Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) 19. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1997-1998.
7. Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Ordenación de Prestaciones. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. ISBN: 84-7670-560-3. Sociedad Anónima de Fotocomposición. Madrid. Indicaciones de la ¹⁸F₂FDG-PET. Páginas 88-127. Mayo 2001.
8. Adams EJ, Asua J, Conde Olasagasti JG, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. On behalf of INAHTA. Positron Emission Tomography: Experience with PET and Synthesis of the Evidence. Stockholm: International Network of Agencies for Health Technology Assessment, 1999.
9. M.^a José Pérez Lozano, Eduardo Briones Pérez de la Blanca y Mercedes Loscertales Abril. "Tomografía por Emisión de Positrones (PET): Síntesis de investigación sobre efectividad en diferentes situaciones clínicas". AETSA, Junta de Andalucía, Consejería de Salud, Sevilla, febrero de 2000.
10. Ulrik Lassen (Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering). Positron emissions tomografi (PET) med 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG). Juni 2001.
11. G. Sophie Mijnhout, Otto S. Hoekstra, Maurits W. van Tulder, Gerrit J.J. Teule, Walter L.J. Devillé. "Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Melanoma Patients". Cancer Apr 15, 2001; 91 (8): 1530-42.
12. D. Tiah, E. Charpentier, A. F. Fay, S. Baffet, N. Jacobi-Rodrigues, E. Féry-Lemonnier. "Tomographie par émission de positons", Avril 2001, CEDIT (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques), Secrétariat Scientifique. Direction de la Politique Médicale. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 01-01/Ra1/01.
13. F. Lomeña, C. Gámez, A. Cabrera, A. Maldonado y A. Jiménez. "PET en oncología", Rev. Esp. Med. Nuclear 19, 7(510-524), 2000.
14. S. F. Barrington. "Whole body applications of positron emission tomography in oncology", Imaging, 2001, 13(3),185-196.
15. Sven N. Reske, Jörg Kotzerke. "FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000", European Journal of Nuclear Medicine. © Springer-Verlag 2001, DOI 10.1007/s002590100626. Published online: 20 september 2001.

16. Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS). La Tomographie par Émission de Positrons au Québec. Rapport préparé par François-Pierre Dussault, Van H. Nguyen et Faitha Rachet (AETMIS 01-3 RF). Montréal. AETMIS, 2001, xvi-270 p.
17. Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron Emission Tomography: Descriptive Analysis of Experience with PET in VA, Systematic Reviews: FDG-PET as a Diagnostic Test for Cancer and Alzheimer's Disease. Management Decision and Research Center. Health Services Research and Development Service. Office of Research and Development. Department of Veterans Affairs. MDRC Technology Assessment Program-PET Report. October 1996.
18. E Adams, K Flynn, E Alligood, J Cheslog. Positron Emission Tomography: Descriptive Analysis of Experience with PET in VA, A Systematic Review Update of FDG-PET as a Diagnostic Test in Cancer and Alzheimer's Disease. Office of Research and Development. Health Services Research and Development Service. Management Decision and Research Center. VA Medical Center. MDRC Technology Assessment Program-PET Report n.º 10, July 1999.
19. Rodríguez-Garrido M, Conde-Olasagasti M. Informe sobre la tomografía por emisión de positrones en cardiología. Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid, diciembre de 1995.
20. Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en la evaluación de la enfermedad isquémica cardíaca. ECRI Health Technology Assessment Information Service . Technology Assessment Custom Report Level 2. ECRI (Emergency Care and Research Institute). Philadelphia. Jan 1995.
21. Imágenes de Perfusión Miocárdica por Tomografía por Emisión de Positrones con Rubidio82. S. Stephen Hotta, M.D., Ph.D. AHCPR-OHTA (Agency for Health Care Policy and Research - Office of Health Technology Assessment), Health Technology Review, n.º 10. Rockville, MD, May 1995.
22. Research Description and Outcome/Cost Analysis for the Yale New Haven Hospital. Positron Emission Tomography Demonstration Project. Yale University-Veterans Affairs, Positron Emission Tomography Center, West Haven, CT. 13 oct. 1995.
23. Program Memorandum for Intermediaries/Carriers. Department of Health and Human Services. Health Care Financing Administration. Transmittal No. AB-97-27 date January 1998. Change request #362. Subject: Implementing Instructions-PET scans for Characterizing Solitary Pulmonary Nodules or Staging Lung Cancer Performed on or After January 1, 1998 HCFA-Pub. 60AB and others HCFA documents (Rev. 113/04-99 & Rev. 1633/03-98).
24. Coleman, R.E., Tesar, R., Phelps M., "HCFA and Expanded Coverage of PET". Servidor de ficheros de PET, <http://filesrever.rediris.es/pet/>, recibido por correo electrónico el 10 de abril de 2001 de PET@LISTSERV.REDIRIS.ES.
25. Barnes, E. "HCFA expands covered uses for PET, but hedges on coincidence cameras". April 12, 2001. Archivos de PET: <http://listserv.rediris.es/archives/pet.html>. Recibido por correo electrónico el 17 de abril de 2001 de PET@LISTSERV.REDIRIS.ES.

Referencias de artículos relacionados con la metodología de las Revisiones Sistemáticas

26. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.2: Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers Handbook 4.1.2 [updated March 2001]. In: The Cochrane Library, issue 2, 2001. Oxford: Update Software. Updated quarterly.
27. Screening and Diagnostic Tests. Cochrane Methods Group On Systematic Review Of Screening And Diagnostic Tests: Recommended Methods, updated 6 June 1996. Available at <http://som.flinders.edu.au/fusa/cochrane/>. Obtenida en la red el 28/06/01 en la dirección <http://www.cochrane.org/cochrane/sadtdoc1.htm>.
28. Xavier Bonfill. "La colaboración Cochrane". Medicina Basada en la Evidencia (MBE): Evaluación Tecnológica y Práctica Clínica. 2.ª Reunión Científica de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Jarpyo Editores. Páginas 113-124. Madrid, 1997.
29. Informe de la AETS (Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Sanidad y Consumo). "Guía para la Elaboración de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias". Madrid, junio de 1999.
30. Best practice in undertaking and reporting HTA – ECHTA working group 4 report- draft, 27.04.01. Reinhard Busse, Marcial Velasco, Matthias Perleth, Jacques Orvain.
31. Clifford S. Goodman, The Lewin Group, "Introduction to Health Care Technology Assessment" 1998, Jan. NIC-HSR (National Information Center on Health Services Research & Health Care Technology), TA101, NLM (National Library of Medicine).

32. Alain Durocher et al. "Guide d'Analyse de la Litterature et Gradation des Recommandations". Paris. Enero 2000. ANAES. Service Recommandations Professionnelles. ISBN: 2-910653-72-2.
33. Lagrange JL, Maublant J, Darcourt J. Positron emission tomography: role of 18F-fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG) imaging in oncology. *Bull Cancer Paris* 1955;82(8):611-22.
34. Valk PE. Sense and sensitivity: Issues in Technology Assessment. *The Journal of Nucl Med* 1996 [editorial];37:1436-7.
35. James W Fletcher, Editorial. Is PET ready for Prime Time? *J Nucl Med* 1996;37:948-949.
36. Jaeshke R, Guiyatt GH, Sackett DL. for the evidence based medicine working group. User's guide to the medical literature. III: How to use an article about a diagnostic test. A: are the results of the study valid?, B: what were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271:389-391 y 703-707.
37. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Medical Decision Making* 1991; 11:88-94.
38. Thornbury JR, Kido DK, Mushlin AI, Phelps CE, Mooney C, Fryback DG. Increasing the scientific quality of clinical efficacy studies of magnetic resonance imaging. *Investigative Radiology* 1991;26: 829-35.
39. Haynes RB, Sackett D. (Editors). Purpose and Procedure. *Evidence Based Medicine*. Nov/Dec 1995;1:2.
40. Kent DL, Larson EB. Disease, Level of Impact, and Quality of Research Methods: Three Dimensions of Clinical Efficacy Assessment Applied to Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol* 1992; 27: 245-54.
41. Kent DL, Haynor DR, Longstreth WT, Larson EB. The Clinical Efficacy of Magnetic Resonance Imaging in Neuroimaging. *Ann Intern Med* 1994;120:856-71.
42. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J*. 1979;121:1193-1254.
43. Jovell AJ, Navarro-Rubio, MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barn)* 1995;105: 740-743.
44. Levels of Evidence and Grades of Recommendations (NHS R&D Centre for Evidence-Based Medicine) last revised on 17th September 1998. Chris Ball, David Sackett, Bob Phillips, Brian Haynes, Sharon Straus obtenida en la red el 22/06/01 en la dirección: <http://www.jr2.ox.ac.uk/cebm/docs/levels.html>.

Referencias de artículos seleccionados en el cribado inicial y excluidos secundariamente tras la lectura del artículo completo

45. Quesada JL, Alcalde JM, García-Velloso MJ, Cervera-Paz FJ, García-Tapia R. [Positron-emission tomography (PET) in the diagnosis of malignancy, recurrence, and staging in patients with head and neck tumors]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51:629-633.
46. Torizuka T, Nobezawa S, Momiki S, Kasamatsu N, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Ouchi Y. Short dynamic FDG-PET imaging protocol for patients with lung cancer. *Eur J Nucl. Med.* 2000; 27:1538-1542.
47. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol* 2000;11:1273-1279.
48. Ruhlmann J, Oehr P, Bender H, Kozak B, Willkomm P, Schrader M, Biersack HJ. [PET scan in general practice for diagnosis of breast carcinoma]. *Acta Med Austriaca* 1997;24:63-67.
49. Wang H, Maurea S, Mainolfi C, Fiore F, Gravina A, Panico MR, Bazzicalupo L, Salvatore M. Tc-99m MIBI scintigraphy in patients with lung cancer. Comparison with CT and fluorine-18 FDG PET imaging. *Clin Nucl Med* 1997;22:243-249.
50. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37:1468-1472.
51. Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? *J Clin. Oncol.* 1995;13:1470-1477.

52. Mattei R, Rubello D, Ferlin G, Bagatella F. [Positron emission tomography (PET) with 18-fluorodeoxyglucose (FDG) in the diagnosis and preoperative staging of head and neck tumors: a prospective study]. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1998;18:387-391.
53. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, Meehan MA, Keenan RJ, Townsend DW, Meltzer CC. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 1991;68:1133-1136.
54. Pasquali C, Rubello D, Sperti C, Gasparoni P, Liessi G, Chierichetti F, Ferlin G, Pedrazzoli S. Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? *World J Surg* 1998;22:588-592.
55. Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, Franckson T, Biersack HJ. Comparison of ¹⁸F-FDG-PET with ¹³¹Iodine and ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1997;7:327-335.
56. Bares R, Klever P, Hellwig D, Hauptmann S, Fass J, Hambuechen U, Zopp L, Mueller B, Buell U, Schumpelick V. Pancreatic cancer detected by positron emission tomography with 18F-labelled deoxyglucose: method and first results. *Nucl Med Commun* 1993;14:596-601.
57. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, Kolokythas O, Herrmann F, Reske SN. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997;203:795-800.
58. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1999;229:286-291.
59. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelmans LA, Demedts MG. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2142-2149.
60. Grunwald F, Schomburg A, Bender H, Klemm E, Menzel C, Bultmann T, Palmedo H, Ruhlmann J, Kozak B, Biersack HJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1996;23:312-319.
61. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De-Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL y cols. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: A prospective analysis of 50 cases. *Chest* 1997;112:1480-1486.
62. Stollfuss JC, Grillenberger KG, Fries H, Glatting G, Begler HG, Buchler MW, Reske SN. Pathophysiological basis and clinical value of (18)F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in pancreatic adenocarcinoma. *Dig Surg* 1994;11:360-365.
63. Bader JB, Samnick S, Schaefer A, Hagen T, Moringlane JR, Feiden W, Piegras U, Kirsch CM. [Contribution of nuclear medicine to the diagnosis of recurrent brain tumors and cerebral radionecrosis]. *Radiologe* 1998;38:924-929.
64. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, Richards WO, Wright JK, Frexes ME, Pinson CW, Leach SD, Brennan MF, Lillemoe KD. (18)Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *AnnSurg* 1999;229:5-738.
65. Goldberg MA, Lee MJ, Fischman AI, Mueller PR, Alpert NM, Thrall JH. Fluorodeoxyglucose PET of abdominal and pelvic neoplasms: potential role in oncologic imaging. *Radiographics*. 1993;13:1047-1062.
66. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology* 1994;190:111-116.
67. Bares R, Galonska P, Dempke W, Handt S, Bull U, Osieka R. Somatostatin receptor scintigraphy in malignant lymphoma: first results and comparison with glucose metabolism measured by positron-emission tomography. *Horm Metab Res Suppl* 1993;27:56-8:56-58.
68. Ahmad A, Barrington S, Maisey M, Rubens RD. Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999;79:478-482.
69. Fenchel S, Kotzerke J, Stohr I, Grab D, Nussle K, Rieber A, Kreienberg R, Brambs HJ, Reske SN. [Preoperative assessment of asymptomatic adnexal tumors by positron emission tomography and F 18 fluorodeoxyglucose]. *Nuklearmedizin* 1999;38:101-107.

70. Ferlin G, Rubello D, Chierichetti F, Zanco P, Bergamin R, Trento P, Fini A, Cargnel S. The role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) whole body scan (WBS) in the staging and follow-up of cancer patients: our first experience. *Tumori* 1997;83:679-684.
71. Hubner KF, Buonocore E, Singh SK, Gould HR, Cotten DW. Characterization of chest masses by FDG positron emission tomography. *Clin. Nucl. Med.* 1995;20:293-298.
72. Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, Gobar L, Sunderland J, Gupta N, Scott W, Mailliard J, Lynch H, Bishop J. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;32:1495-1512.
73. Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S, Dickey J. Differentiating benign from malignant lung lesions using 'quantitative' parameters of FDG PET images. *Clin. Nucl. Med.* 1996;21:941-949.
74. Kubota K, Yamada S, Kondo T, Yamada K, Fukuda H, Fujiwara T, Ito M, Ido T. PET imaging of primary mediastinal tumours. *Br. J Cancer* 1996;73:882-886.
75. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, Chapman WC, Pinson CW. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am. J Surg.* 1996;171:21-26.
76. Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T, Pratt B, Husband J, Flower M, Ott R. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin. Oncol.* 1996;14:700-708.
77. Briele B, Willkomm P, Grunwald F, Ruhlmann J, Biersack HJ. [Imaging of secondary pulmonary changes in central bronchial carcinomas by F-18-FDG PET]. *Nuklearmedizin.* 1999;38:323-327.
78. Buchmann I, Guhlmann CA, Elsner K, Gfrorer W, Schirrmeister H, Kotzerke J, Buck A, Reske SN. [F-18-FDG PET for primary diagnosis differential diagnosis of pleural processes]. *Nuklearmedizin.* 1999;38:319-322.
79. Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM, Quong G, Feigen M, Schumer W, Clarke CP, Knight SR, Daniel FJ. The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer* 1998;19:167-177.
80. Hoegerle S, Althoefer C, Nitzsche EU. Staging an esophageal carcinoma by F-18 fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography. *Clin. Nucl. Med.* 2000;25:219-220.
81. Haseman MK, Reed NL, Rosenthal SA. Monoclonal antibody imaging of occult prostate cancer in patients with elevated prostate-specific antigen. Positron emission tomography and biopsy correlation. *Clin. Nucl. Med.* 1991;21:704-713.
82. Mastin ST, Drane WE, Harman EM, Fenton JJ, Quesenberry L. FDG SPECT in patients with lung masses. *Chest* 1999;115:1012-1017.
83. Mukherji SK, Drane WE, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer S. Occult primary tumors of the head and neck: detection with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose SPECT. *Radiology* 1996;199:761-766.
84. Hoekstra OS, Ossenkuppele GJ, Golding R, van Lingen A, Visser GW, Teule GJ, Huijgens PC. Early treatment response in malignant lymphoma, as determined by planar fluorine-18-fluorodeoxyglucose scintigraphy. *J Nucl. Med.* 1993;34:1706-1710.
85. Otte A, Roelcke U, von Ammon K, Hausmann O, Maguire RP, Missimer J, Muller-Brand J, Radu EW, Leenders KL. Crossed cerebellar diaschisis and brain tumor biochemistry studied with positron emission tomography, [18F]fluorodeoxyglucose and [11C]methionine. *J Neurol. Sci.* 1998;156:73-77.
86. Romer W, Avril N, Schwaiger M. [Possible uses of positron emission tomography in breast carcinoma]. *Acta Med. Austriaca.* 1997;24:60-62.
87. Gould MK, Lillington GA. Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. *Thorax* 1998;53 Suppl 2:S32-7:S32-S37.
88. Ruhlmann J, Oehr P, Menzel C, Kley K, Bender H, Grunwald F, Biersack HJ. FDG-PET in clinical oncology: Review and evaluation of results of a private clinical PET center. 1998; *RBM-Revue Européenne de Technologie Biomedicale.* 1998; 20:7-179.
89. Park KC, Schwimmer J, Shepherd JE, Phelps ME, Czernin JR, Schiepers C, Gambhir SS. Decision analysis for the cost-effective management of recurrent colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2001. Mar.; 233.(3.):310-9. 233:310-319.

90. Weber WA, Ziegler SI, Thodtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl. Med.* 1999; *Journal of Nuclear Medicine.* 1999; 40:1771-1777.
91. Yasuda S, I de M, Fujii H, Nakahara T, Mochizuki Y, Takahashi W, Shohtsu A. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br. J Cancer* 2000;83:1607-1611.
92. Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, Imaseki K, Uno K, Itami J, Arimizu N. FDG-PET for the evaluation of tumor viability after anticancer therapy. *Ann. Nucl. Med.* 1994;8:109-113.
93. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl. Med.* 2000;41:1369-1379.
94. Weber WA, Ziegler SI, Thodtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl. Med.* 1999; *Journal of Nuclear Medicine.* 1999; 40:1771-1777.
95. Kunkel M, Grotz KA, Forster GJ, Wahlmann U, Benz P, Kutzner J, Rippins G, Wagner W. [Therapy monitoring with 2-(18F)-FDG positron emission tomography after neoadjuvant radiation treatment of mouth carcinoma]. *Strahlenther. Onkol.* 2001. Mar.; 177 (3.):145.-52. 177:145-152.
96. Kunkel M, Kuffner HD, Reichert TE, Benz P, Forster GJ, Wagner W. [(18F)-2-fluorodeoxyglucose PET. Prospects for secondary prevention of mouth cavity carcinoma]. *Mund. Kiefer. Gesichtschir.* 2000;4: 105-110.
97. Rahn AN, Baum RP, Adamietz IA, Adams S, Sengupta S, Mose S, Bormeth SB, Hor G, Bottcher HD. [Value of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in radiotherapy planning of head-neck tumors]. *Strahlenther. Onkol.* 1998;174:358-364.
98. Lang O, Bihl H, Hultenschmidt B, Sautter-Bihl ML. Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease. *Strahlenther. Onkol.* 2001. Mar.; 177 (3.):138.-44. 177:138-144.
99. Orino K, Kawamura M, Hatazawa J, Suzuki I, Sazawa Y. [Efficacy of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scans in diagnosis of pulmonary nodules]. *Jpn. J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998;46:1267-1274.
100. Yang JH, Nam SJ, Lee TS, Lee HK, Jung SH, Kim BT. Comparison of intraoperative frozen section analysis of sentinel node with preoperative positron emission tomography in the diagnosis of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Jpn. J Clin. Oncol.* 2001. Jan.;31 (1.):1.-6. 31:1-6.
101. Pecking AP, Mechelany-Corone C, Pichon MF. [1959-1999: from serum markers to 18-FDG in oncology. The experience of the Rene-Huguenin Center]. *Pathol. Biol. (Paris.)* 2000.Nov.;48.(9.):819.-24. 48:819-824.
102. Chaiken L, Rege S, Hoh C, Choi Y, Jabour B, Juillard G, Hawkins R, Parker R. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;27:455-464.
103. Hung GU, Shiao YC, Tsai SC, Ho YI, Kao CH, Yen RF. Differentiation of radiographically indeterminate solitary pulmonary nodules with. *Jpn. J Clin. Oncol.* 2001. Feb.;31.(2.):51.-4. 31:51-54.
104. Kanamaru H, Oyama N, Akino H, Okada K. [Evaluation of prostate cancer using FDG-PET]. *Hinyokika. Kyo.* 2000. Nov.;46.(11.):851.-3. 46:851-853.
105. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Sadato N, Yonekura Y, Okada K. The increased accumulation of [18F]fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. *Jpn. J Clin. Oncol.* 1999;29:623-629.
106. Rubinstein R, Breuer R, Chisin R. [Contribution of PET using FDG in the diagnosis of lung cancer-first results]. *Harefuah.* 2001. Feb.;140.(2.):100.-3., 1901.
107. Torizuka T, Nobezawa S, Momiki S, Kasamatsu N, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Ouchi Y. Short dynamic FDG-PET imaging protocol for patients with lung cancer. *Eur. J Nucl. Med.* 2000. Oct.;27.(10.):1538.-42. 27:1538-1542.
108. Kitase M, Hara M, Katoh K, Satoh Y, Satake M, Miyagawa H, Ogino H, Itoh M, Ohba S, Patz-EF J. FDG-PET in patient with clinical T1N0 lung cancer; Determination of nodal status. *JPN. J CLIN. RADIOL.* 2000; *Japanese Journal of Clinical Radiology.* 2000; 45:1-214.
109. Kubota K, Imuran MB, Ono S, Akaizawa T, Gotoh R, Fukuda H, Ohira H, Takahashi J, Yamada K, Yamaguchi K, Ito M. Diagnostic value of whole-body positron emission tomography using fluorine-18 fluorodeoxyglucose for lung and other cancer. *JPN. J CLIN. RADIOL.* 2000; *Japanese Journal of Clinical Radiology.* 2000; 45:1-208.

110. Fukunaga T, Enomoto K, Okazumi S, Kikuchi T, Yamamoto H, Asano T, Isono K, Arimizu N, Imazeki K, Itoh Y. Evaluation of gastroenterological disease by using (18)F-FDG PET - Differential diagnosis of malignancy from benignity. *JPN. J NUCL. MED.* 1992;29:687-690.
111. Worsley DF, Celler A, Adam MJ, Kwong JS, Muller NL, Coupland DB, Champion P, Finley RJ, Evans KG, Lyster DM. Pulmonary nodules: differential diagnosis using 18F-fluorodeoxyglucose single-photon emission computed tomography. *AJR. Am. J Roentgenol.* 1997;168:771-774.
112. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, Lee M, Tse N, Cane P, Glaspy J. Whole-body positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1993;51:175-181.
113. Zhuang HM, Duarte P, Pourdehnad M, Yamamoto AJ, Loman JC, Sinha P, Alavi A. 26. Incidental findings should be included in the analysis of cost-effectiveness for evaluation of pulmonary nodules by FDG-PET. *Clin. Positron. Imaging* 2000. Jul.;3.(4.):180. 3:180.
114. Mortensen J, Enevoldsen H, Friberg L, Backer V, V, Olesen K, Eigtved A, Ottorai P, Hansen H, Clementsen P, Nybo B, Nielsen H, Breno J. 4. Preliminary Findings of a Prospective Study of FDG-PET in Patients with Possible Lung Cancer. *Clin. Positron. Imaging* 2000. Jul.;3.(4.):158. 3:158.
115. Trampal C, Sorensen J, Engler H, Langstrom B. 6. 18F-FDG Whole Body Positron Emission Tomography (PET) in the Detection of Unknown Primary Tumors. *Clin. Positron. Imaging* 2000. Jul.; 3.(4.):160. 3:160.
116. Di Martino E, Nowak B, Krombach GA, Sellhaus B, Hausmann R, Cremerius U, Bull U, Westhofen M. [Results of pretherapeutic lymph node diagnosis in head and neck tumors. Clinical value of 18-FDG positron emission tomography (PET)]. *Laryngorhinootologie.* 2000. Apr.;79.(4.):201.-6. 79:201-206.
117. Haenggeli CA, Dulguerov P, Slosman D, Becker M, Bang P, Allal A, Guyot JP, Lehmann W. [Value of positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in early detection of residual tumor in oro-pharyngeal-laryngeal carcinoma]. *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.* 2000;116:8S.-11S. 116:8S-11S.:8S-11S.
118. Ukena D, Hellwig D, Palm I, Rentz K, Leutz M, Hellwig AP, Kirsch CM, Sybrecht GW. [Value of positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in diagnosis of recurrent bronchial carcinoma]. *Pneumologie.* 2000. Feb.;54.(2.):49.-53. 54:49-53.
119. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. *The Leuven Lung Cancer Group. Ann. Oncol.* 1998;9:1193-1198.
120. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, Mortelmans LA. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. *Leuven Lung Cancer Group. Chest* 1997; 112:1480-1486.

Referencias de artículos incluidos que comparan la PET-FDG con otras técnicas diagnósticas

121. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: Time for re-evaluation of positron emission tomography? *AM. J NEURORADIOL.* 1998; *American Journal of Neuroradiology.* 1998; 19:3-413.
122. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int. J Cancer* 2001. Jun. 20.;96.(3.):191.-7. 96:191-197.
123. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, Nakagawa M, Fukumura T, Mihara F, Morioka T, Fukui M, Masuda K. A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours. *Eur. J Nucl. Med.* 1998;25:1261-1269.
124. Bader JB, Samnick S, Moringlane JR, Feiden W, Schaefer A, Kremp S, Kirsch CM. Evaluation of L-3-[123I]iodo- alpha -methyltyrosine SPET and [(18)F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: A comparative study with stereotactic biopsy. *Eur. J Nucl. Med.* 1999; *European Journal of Nuclear Medicine.* 1999; 26:144-151.
125. Kunkel M, Wahlmann U, Grotz KA, Benz P, Kuffner HD, Spitz J, Wagner W. [Value of (F18)-2-fluorodeoxyglucose PET scanning in staging mouth cavity carcinoma. Comparative evaluation of PET findings before and after preoperative radiochemotherapy with histological and computerized tomography findings]. *Mund. Kiefer. Gesichtschir.* 1998;2:181-187.

126. Di Martino E, Nowak B, Krombach GA, Sellhaus B, Hausmann R, Cremerius U, Bull U, Westhofen M. [Results of pretherapeutic lymph node diagnosis in head and neck tumors. Clinical value of 18-FDG positron emission tomography (PET)]. *Laryngorhinootologie*. 2000;Apr.;79.(4.):201.-6. 79:201-206.
127. Kau RJ, Alexiou C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. (18)F-FDG-PET in lymph node detection of head and neck squamous-cell carcinomas 1ST DIE POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE (PET) ZUM NACHWEIS TUMORBEGLEITENDER HALSLYMPHKNOTEN BEI PLATTENEPITHELKARZINOMEN DES KOPF- HALSBEREICHES IN DER KLINISCHEN ROUTINE SINNVOLL EINSETZBAR? *Oto-Rhino-Laryngologia-Nova*. 1999;9:3-4.
128. Lowe VJ, Kim H, Boyd JH, Eisenbeis JF, Dunphy FR, Fletcher JW. Primary and recurrent early stage laryngeal cancer: preliminary results of 2-[fluorine 18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET imaging. *Radiology* 1999;212:799-802.
129. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kogler D, Wieser S, Heinisch M et al. Evaluation of head and neck cancer with ¹⁸F-FDG PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 816-821.
130. Kao CH, ChangLai SP, Chieng PU, Yen RF, Yen TC. Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and comparison with computed tomography. *J Clin. Oncol.* 1998;16:3550-3555.
131. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur. J Nucl. Med.* 1998;25:1255-1260.
132. Farber LA, Benard F, Machtay M, Smith RJ, Weber RS, Weinstein GS, Chalian AA, Alavi A, Rosenthal DI. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Laryngoscope* 1999;109:970-975.
133. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999;109:880-885.
134. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB, Sadeghi A, Juillard G. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers [see comments]. *Cancer J Sci. Am.* 1999;5:214-218.
135. Paulus P, Sambon A, Vivegnis D, Hustinx R, Moreau P, Collignon J, Deneufbourg JM, Rigo P. ¹⁸FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1578-1583.
136. Li P, Zhuang H, Mozley PD, Denittis A, Yeh D, Machtay M, Smith R, Alavi A. Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography. *Clin. Nucl. Med.* 2001. Feb.;26.(2.):131.-5. 26:131-135.
137. Goerres GW, Haenggeli CA, Allaoua M, Albrecht SR, Dulguerov P, Becker M, Allal AS, Lehmann W, Slosman DO. Direct comparison of F-18-FDG PET and ultrasound in the follow-up of patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Nuklearmedizin*. 2000. Dec.;39.(8.):246.-50. 39:246-250.
138. Slevin NJ, Collins CD, Hastings DL, Waller ML, Johnson RJ, Cowan RA, Birzgalis AR, Farrington WT, Swindell R. The diagnostic value of positron emission tomography (PET) with radiolabelled fluoro-deoxyglucose (18F-FDG) in head and neck cancer. *J Laryngol. Otol.* 1999;113:548-554.
139. Nowak B, Di Martino E, Janicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M, Reinartz P, Bull U. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nuklearmedizin*. 1999;38:312-318.
140. McGuirt WF, Greven K, Williams D, Keyes JWJ, Watson N, Cappellari JO, Geisinger KR. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head. Neck* 1998;20:208-215.
141. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl. Med.* 2001. Jan.;42.(1.):71.-6. 42:71-76.
142. Yeo JS, Chung JK, So Y, Kim S, Lee E, Lee DS, Youn YK, Hong SJ, Ahn IM, Lee MC, Cho BY. F-18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography as a presurgical evaluation modality for I-131 scan-negative thyroid carcinoma patients with local recurrence in cervical lymph nodes. *Head. Neck* 2001. Feb.;23.(2.):94.-103. 23:94-103.
143. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert W, Hiltermann G, Cremerius U, Biersack HJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur. J Nucl. Med.* 1999;26:1547-1552.

144. Conti PS, Durski JM, Bacqai F, Grafton ST, Singer PA. Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. *Thyroid*. 1999;9:797-804.
145. Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Lee DS, Hong SW, Youn YK, Lee MC, Cho BY. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative ¹³¹I whole-body scan. *J Nucl. Med.* 1999;40:986-992.
146. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, Rosai J, Robbins RJ. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (¹³¹I) whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:2291-2302.
147. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur. J Nucl. Med.* 1997;24:1342-1348.
148. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl. Med.* 1996;37:1468-1472.
149. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. [18FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of 18FDG and ¹³¹I]. *Nuklearmedizin*. 1995;34:127-134.
150. Frilling A, Gorges R, Tecklenborg K, Gassmann P, Bockhorn M, Clausen M, Broelsch CE. Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery* 2000. Dec.; 128.(6.):1067.-74. 128:1067-1074.
151. Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D, Biersack HJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur. J Nucl. Med.* 1997;24:1138-1145.
152. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K, Schicha H. Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur. J Nucl. Med.* 1996;23:618-623.
153. Noh DY, Yun IJ, Kim JS, Kang HS, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Youn YK, Oh SK, Choe KI. Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer. *World J Surg.* 1991;22:223-227.
154. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, Galow JR, Charlop A, Ellis GK, Lindsley KL, Austin-Seymour MM, Funkhouser CP, Livingston RB. 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Detect Mediastinal or Internal Mammary Metastases in Breast Cancer. *J Clin. Oncol.* 2001. Aug. 1.;19.(15.):3516.-23. 19:3516-3523.
155. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, Nasu S, Yasuda S, Shohtsu A. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with ⁹⁹Tcm -MDP bone scintigraphy. *Nucl. Med. Commun.* 2001;22:875-879.
156. Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K, Koretz K, Glatting G, Rieber A, Kreienberg R, Buck AC, Reske SN. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur. J Nucl. Med.* 2001. Mar.;28.(3.):351.-8. 28:351-358.
157. Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, Suzuki Y, Okumura A, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, Yasuda S, Shohtsu A. Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2000. Jan.; 7.(1):99.-103. 7:99-103.
158. Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T, Takai SI, Nishimura T. Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput. Assist. Tomogr.* 2000. Mar.-Apr.;24.(2.):274.-80. 24:274-280.
159. Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FC, Korkmaz M, Yang DJ, Wong WH, Hicks KW, Buzdar AU, Podoloff DA. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl. Med.* 1996;37:931-938.
160. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J, Biersack HJ. Value of 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res.* 1997;17:1687-1692.
161. Hubner KF, Smith GT, Thie JA, Bell JL, Nelson HS, Hanna WT. The Potential of F-18-FDG PET in Breast Cancer. Detection of Primary Lesions, Axillary Lymph Node Metastases, or Distant Metastases. *Clin. Positron. Imaging* 2000. Sep.;3.(5):197.-205. 3:197-205.

162. ChangLai SP, Tsai SC, Chou MC, Ho YJ, Kao CH. Whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. *Oncol. Rep.* 2001. Mar.-Apr.;8.(2.):337.-9. 8:337-339.
163. Kutlu CA, Pastorino U, Maisey M, Goldstraw P. Selective use of PET scan in the preoperative staging of NSCLC. *Lung Cancer* 1998;21:177-184.
164. Tatsumi M, Yutani K, Nishimura T. Evaluation of lung cancer by 99mTc-tetrofosmin SPECT: comparison with [18F]FDG-PET. *J Comput. Assist. Tomogr.* 2000. Jul.-Aug.;24.(4.):574.-80. 24:574-580.
165. Graeber GM, Gupta NC, Murray GF. Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 117: 719-727.
166. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, Herndon JE, Patz EFJ. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803-809.
167. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert HC. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66:886-892.
168. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, Weder W. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997;202:441-446.
169. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeken EK, Nuyts JL, Maes FP, Bogaert JG. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? The Leuven Lung Cancer Group. *Eur. J Nucl. Med.* 1998;25:1495-1501.
170. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. The Leuven Lung Cancer Group. *Ann. Oncol.* 1998;9:1193-1198.
171. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur. J Nucl. Med.* 1998;25:1244-1247.
172. Higashi K, Nishikawa T, Seki H, Oguchi M, Nambu Y, Ueda Y, Yuasa K, Tonami H, Okimura T, Yamamoto I. Comparison of fluorine-18-FDG PET and thallium-201 SPECT in evaluation of lung cancer. *J Nucl. Med.* 1998;39:9-15.
173. Richter JA, Torre W, Gamez C, Aramendia JM, Crespo A, Nicolás A, Brugarolas A. Value of PET-(18)FDG in lung cancer. *MED. CLIN.* 1999; *Medicina Clínica.* 1999 nov 06; 113:567-571.
174. Prauer HW, Weber WA, Romer W, Treumann T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18f]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br. J Surg.* 1998;85:1506-1511.
175. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, Karis J, Hubner K, Delbeke D, Heiberg EV, Patz EF, Coleman RE. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin. Oncol.* 1998;16:1075-1084.
176. Hagberg RC, Segall GM, Stark P, Burdon TA, Pompili MF. Characterization of pulmonary nodules and mediastinal staging of bronchogenic carcinoma with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur. J Cardiothorac. Surg.* 1997;12:92-97.
177. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest* 1997; 112:416-422.
178. Kobori O, Kirihara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C-choline and (18)F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer* 1999;86:1638-1648.
179. Choi JY, Lee KH, Shim YM, Lee KS, Kim JJ, Kim SE, Kim BT. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl. Med.* 2000. May; 41.(5.):808.-15. 41:808-815.
180. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Hiele M, De Leyn P, Van Raemdonck D, Coosemans W, Ectors N, Haustermans K, Mortelmans L. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin. Oncol.* 2000. Sep. 15.; 18.(18.):3202.-10. 18:3202-3210.

181. Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, Bailey MS, Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Cooper JD. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann. Thorac. Surg.* 1997;64:770-776.
182. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Br. J Cancer* 1998;78:521-527.
183. Rankin SC, Taylor H, Cook GI, Mason R. Computed tomography and positron emission tomography in the pre-operative staging of oesophageal carcinoma. *Clin. Radiol.* 1998;53:659-665.
184. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, Baum RP, Herrmann G, Jacobi V, Zeuzem S. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am. J Gastroenterol.* 1999;94:3314-3319.
185. Hustinx R, Paulus P, Jacquet N, Jerusalem G, Bury T, Rigo P. Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. *Ann. Oncol.* 1998;9:397-401.
186. Higashi T, Sakahara H, Torizuka T, Nakamoto Y, Kanamori S, Hiraoka M, Imamura M, Nishimura Y, Tamaki N, Konishi J. Evaluation of intraoperative radiation therapy for unresectable pancreatic cancer with FDG PET. *J Nucl. Med.* 1999;40:1424-1433.
187. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest. Endosc.* 2000. Sep.;52.(3.):367.-71. 52:367-371.
188. Daenen F, Hustinx R, Belhocine T, Focan C, Honore P, Rigo P. [18FDG-PET imaging of pancreatic adenocarcinoma]. *Rev. Med. Liege.* 2000. Feb.;55.(2.):89.-94. 55:89-94.
189. Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, Pinson CW, Wright JK, Beauchamp RD, Shyr Y, Leach SD. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl. Med.* 1999;40:1784-1791.
190. Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Hogerle S, Boos S, Einert A, Sontheimer J, Farthmann EH. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br. J Surg.* 1999;86:194-199.
191. Frohlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. *J Nucl. Med.* 1999;40:250-255.
192. Franke C, Klapdor R, Meyerhoff K, Schauman M. 18-FDG positron emission tomography of the pancreas: diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. *Anticancer Res.* 1999;19:2437-2442.
193. Rajput A, Stellato TA, Faulhaber PF, Vesselle HJ, Miraldi F. The role of fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of pancreatic disease. *Surgery* 1998;124:793-797.
194. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Imamura M, Konishi J. Contribution of PET in the detection of liver metastases from pancreatic tumours. *Clin. Radiol.* 1999;54:248-252.
195. Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, Kocher F, Berger HG, Reske SN. 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. *Radiology* 1995;195:339-344.
196. Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Magata Y, Fujii M, Yonekura Y, Kajiyama T, Ohshio G, Imamura M, Konishi J. Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose: comparison with CT and US. *Radiology* 1995;195:345-352.
197. Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Fujita T, Magata Y, Yonekura Y, Ohshio G, Imamura M, Konishi J. Value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and thallium-201 in the detection of pancreatic cancer. *J Nucl. Med.* 1995;36:229-235.
198. Friess H, et al. Diagnosis of pancreatic cancer by 2[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Gut* 1995;36:771-777.
199. Bares R, Klever P, Hauptmann S, Hellwig D, Fass J, Cremerius U, Schumpelick V, Mittermayer C, Bull U. F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. *Radiology* 1994;192:79-86.
200. Franke J, Rosenzweig S, Reinartz P, Hoer J, Kasperk R, Schumpelick V. [Value of positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the diagnosis of recurrent rectal cancer]. *Chirurg.* 2000. Jan.;71.(1.):80.-5. 71:80-85.
201. Staib, L.; Schirrmeister H.; Reske, S.N., et al. Is ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? *Am J Surg* 2000; 180:1-5.

202. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:129-134.
203. Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, McMillan RW, Aultman DF, McDonald JC. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am. Surg.* 1999; 65: 1183-1185.
204. Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Birnbaum EH, Fleshman JW, Read TE, Philpott GW, Kodner IJ. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography. *Ann. Surg. Oncol.* 1997;4:613-620.
205. Keogan MT, Lowe VJ, Baker ME, McDermott VG, Lysterly HK, Coleman RE. Local recurrence of rectal cancer: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET imaging. *Abdom. Imaging* 1997;22:332-337.
206. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, Cohen A, Kemeny N, Blumgart LH, Larson SM. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am. J Surg.* 1999;178:282-287.
207. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann. Surg.* 1998;227:319-323.
208. Ruhlmann J, Schomburg A, Bender H, Oehr P, Robertz VG, Vaupel H, Wolter H, Kozak B, Biersack HJ. Fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography in colorectal cancer patients studied in routine daily practice. *Dis. Colon Rectum* 1901;40:1195-1204.
209. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JKI, Chapman WC, Pinson CW. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl. Med.* 1997;38:1196-1201.
210. Takeuchi O, Saito N, Koda K, Sarashina H, Nakajima N. Clinical assessment of positron emission tomography for the diagnosis of local recurrence in colorectal cancer. *Br. J Surg.* 1999;86:932-937.
211. Valk PE. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999;134:503-511.
212. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P, Bormans G, De Vadder N, Penninckx F, Van Hoe L, Mortelmans L. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *J Clin. Oncol.* 1999;17:894-901.
213. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA et al. Usefulness of FDG-PET Scan in the Assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000;53:759-770.
214. Willkomm P, Bender H, Bangard M, Decker P, Grünwald F, and Biersack H. FDG PET and Immunoscintigraphy with 99mTc-Labeled Antibody Fragments for Detection of the Recurrence of Colorectal Carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41:1657-1663.
215. Guillem JG, Puig-La CJJ, Akhurst T, Tickoo S, Ruo L, Minsky BD, Gollub MJ, Klimstra DS, Mazumdar M, Paty PB, Macapinlac H, Yeung H, Saltz L, Finn RD, Erdi Y, Humm J, Cohen AM, Larson S. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis. Colon Rectum* 2000;43:18-24.
216. Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte PS, Yamamoto AJ, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. *Nucl. Med. Commun.* 2000. Sep.;21.(9.):793.-8. 21:793-798.
217. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, Peeters M, Penninckx F, Filez L, Bleichrodt RP, Mortelmans L. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur. J Cancer* 2001. May.;37.(7.):862.-9. 37:862-869.
218. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann. Surg.* 2001. Mar.;233.(3.):293.-9. 233:293-299.
219. Topal B, Flamen P, Aerts R, D'Hoore A, Filez L, Van Cutsem E, Mortelmans L, Penninckx F. Clinical value of whole-body emission tomography in potentially curable colorectal liver metastases. *Eur. J Surg. Oncol.* 2001. Mar.;27.(2.):175.-9. 27:175-179.
220. Sanz G, Robles JE, Giménez M, Arocena J, Sánchez D, Rodríguez-Rubio F, Rosell D, Richter JA, Berian JM. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU. Int.* 1999;84:1028-1031.

221. Seltzer MA, Barbaric Z, Belldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME, Gambhir SS, Hoh CK. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 1901;162:1322-1328.
222. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. *Radiology* 1996;199:751-756.
223. Muller MV, Reinhardt M, Gerharz CD, Furst G, Vosberg H, Muller, Ackermann R. Positron-emission tomography with (18)F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose ((18)FDG-PET) in the diagnosis of retroperitoneal lymph-node metastases from testicular tumors. *UROLOGE. AUSG. A.* 1998; *Urologe-Ausgabe-A.* 1998; 37:609-620.
224. Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, Zimny M, Jakse G, Gunther RW, Buell U. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer?-Results of a study in 50 patients. *Urology.* 1999;54:900-904.
225. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology.* 1901; 53: 808-811.
226. Cremerius U, Effert PJ, Adam G, Sabri O, Zimmy M, Wagenknecht G, Jakse G, Buell U. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. *J Nucl. Med.* 1998;39:815-822.
227. Wilson CB, Young HE, Ott RJ, Flower MA, Cronin BF, Pratt BE, McCready VR, Horwich A. Imaging metastatic testicular germ cell tumours with 18FDG positron emission tomography: prospects for detection and management. *Eur. J Nucl. Med.* 1995;22:508-513.
228. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Partridge SE, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumors. *Eur J Nucl Med* 2000;27:590-594.
229. Zimny M, Schroder W, Wolters S, Cremerius U, Rath W, Bull U. [18F-fluorodeoxyglucose PET in ovarian carcinoma: methodology and preliminary results]. *Nuklearmedizin.* 1997;36:228-233.
230. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F]deoxyglucose (2-[18F]FDG). *Gynecol. Oncol.* 1993;51:197-204.
231. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Mamede M, Togashi K, Higuchi T, Mandai M, Fujii S, Sakahara H, Konishi J. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *AJR. Am. J Roentgenol.* 2001. Jun.;176.(6.):1449.-54. 176:1449-1454.
232. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, Mubashar M, Peters AM, Dina R, Fuchsel F, McIndoe GA, de Souza NM. Detection of Pelvic Lymph Node Metastases in Gynecologic Malignancy: A Comparison of CT, MR Imaging, and Positron Emission Tomography. *AJR. Am. J Roentgenol.* 2001. Aug.;177.(2.):343.-348. 177:343-348.
233. Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PV, Wahl RL. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl. Med.* 1999;40:1125-1131.
234. Reinhardt MJ, Ehrhrit-Braun C, Vogelgesang D, Ihling C, Hogerle S, Mix M, Moser E, Krause TM. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology* 2001. Mar.;218.(3.):776.-82. 218:776-782.
235. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94:429-433.
236. Moog F, Bangert M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998;206:475-481.
237. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthes G. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:721-728.
238. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, Gherlinzoni F, Cellini C, Stefoni V, Ferlin G, Tura S. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients [see comments]. *Ann Oncol* 1901;10:1181-1184.
239. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L, Hawkin RA, Maddahi J, Phelps ME. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl. Med.* 1997;38:343-348.

240. Cremerius U, Fabry U, Kroll U, Zimny M, Neuerburg J, Osieka R, Bull U. [Clinical value of FDG PET for therapy monitoring of malignant lymphoma—results of a retrospective study in 72 patients]. *Nuklearmedizin*. 1999;38:24-30.
241. Thill R, Neuerburg J, Fabry U, Cremerius U, Wagenknecht G, Hellwig D, Osieka R, Gunther R, Bull U. [Comparison of findings with 18-FDG PET and CT in pretherapeutic staging of malignant lymphoma]. *Nuklearmedizin*. 1997;36:234-239.
242. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, Timothy AR. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998;91:3340-3346.
243. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol*. 1999;38:799-804.
244. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin. Oncol*. 1998;16:603-609.
245. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M, Elsner K, Frickhofen N, Reske SN, Bergmann L. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann. Oncol*. 1998;9:1117-1122.
246. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl. Med. Commun*. 1998;19:1055-1063.
247. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, Paulus P, Fassotte MF, Fillet G, Rigo P. Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl. Med. Commun*. 1999;20:13-20.
248. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, Vanuytsel L, Bormans G, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin. Oncol*. 2001. Jan. 15.;19.(2.):414.-9. 19:414-419.
249. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R, Bull U. Prognostic significance of positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in patients treated for malignant lymphoma. *Nuklearmedizin*. 2001. Feb.;40.(1.):23.-30. 40:23-30.
250. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001. Mar.;86.(3.):266.-73. 86:266-273.
251. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, Moser E, Glatting G, Kotzerke J, Guhlmann CA, Schirrmeister H, Reske SN. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer* 2001. Mar. 1.;91.(5.):889.-99. 91:889-899.
252. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, Bihl H. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001. Jan. 15.; 91.(2.):302.-10. 91:302-310.
253. Sutinen E, Jyrkkio S, Varpula M, Lindholm P, Gronroos T, Lehikoinen P, Teras M, Minn H. Nodal staging of lymphoma with whole-body PET: comparison of. *J Nucl Med* 2000;41:1980-1988.
254. Buchmann I, Moog F, Schirrmeister H, Reske SN. Positron emission tomography for detection and staging of malignant lymphoma. *Recent. Results. Cancer Res*. 2000.;156.:78.-89. 156:78-89.:78-89.
255. Bangerter M, Moog F, Griesshammer M, Elsner K, Kotzerke J, Heimpel H, Bergmann L, Reske SN, Frickhofen N. Role of whole body FDG-PET imaging in predicting relapse of malignant lymphoma in patients with residual masses after treatment. *RADIOGRAPHY*. 1999; Radiography. 1999; 5:155-163.
256. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl. Med*. 1999;40:1407-1413.
257. Assar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI, Dillon WP, Hawkins RA. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999;210:177-181.

258. Kim DG, Kim CY, Paek SH, Lee DS, Chung JK, Jung HW, Cho BK. Whole-body [18F]FDG PET in the management of metastatic brain tumours. *Acta Neurochir. (Wien.)* 1998;140:665-673.
259. Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998;82:1160-1166.
260. Braams JW, Pruijm J, Kole AC, Nikkels PG, Vaalburg W, Vermey A, Roodenburg JL. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int.J Oral Maxillofac. Surg.* 1997;26:112-115.
261. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA, Mester J, Clausen M. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl. Med.* 2000. May;41.(5.):816.-22. 41:816-822.
262. Gupta NC, Nicholson P, Bloomfield SM. FDG-PET in the staging work-up of patients with suspected intracranial metastatic tumors. *Ann. Surg.* 1999;230:202-206.
263. Greven KM, Keyes JW, Williams DW, McGuirt WF, Joyce WT. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999;86:114-118.

Referencias de artículos incluidos que no comparan la PET-FDG con otras técnicas diagnósticas

264. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Bhatnagar A, Alavi A. Can the standardized uptake value characterize primary brain tumors on FDG-PET? *Eur. J Nucl. Med.* 1999;26:1501-1509.
265. Roelcke U, von Ammon K, Hausmann O, Kaech DL, Vanloffeld W, Landolt H, Rem JA, Gratzl O, Radu EW, Leenders KL. Operated low grade astrocytomas: a long term PET study on the effect of radiotherapy. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999;66:644-647.
266. Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, Bartenstein P, Schwaiger M, Molls M. The value of F-18-fluoro-deoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;41:989-995.
267. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G, Luxen A, Reznik M. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl. Med.* 1998;39:778-785.
268. Spence AM, Muzi M, Graham MM, O'Sullivan F, Krohn KA, Link JM, Lewellen TK, Lewellen B, Freeman SD, Berger MS, Ojemann GA. Glucose metabolism in human malignant gliomas measured quantitatively with PET, 1-[C-11]glucose and FDG: analysis of the FDG lumped constant. *J Nucl. Med.* 1998;39:440-448.
269. Bruehlmeier M, Roelcke U, Amsler B, Schubert KH, Hausmann O, von-Ammon K, Radu EW, Gratzl O, Landmann C, Leenders KL. Effect of radiotherapy on brain glucose metabolism in patients operated on for low grade astrocytoma. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991;66:648-653.
270. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, Dethy S, Brotchi J, Hildebrand J. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy [published erratum appears in *J Nucl Med* 1997 Dec;38(12):2002]. *J Nucl. Med.* 1991;38:1459-1462.
271. Tamura M, Shibasaki T, Zama A, Kurihara H, Horikoshi S, Ono N, Oriuchi N, Hirano T. Assessment of malignancy of glioma by positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose and single photon emission computed tomography with thallium-201 chloride. *Neuroradiology.* 1998;40:210-215.
272. De Witte O, Lefranc F, Levivier M, Salmon I, Brotchi J, Goldman S. FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma. *J Neurooncol.* 2001. Sep.;49.(2.):157.-63. 49:157-163.
273. Haenggeli CA, Dulguerov P, Slosman D, Becker M, Bang P, Allal A, Guyot JP, Lehmann W. [Value of positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in early detection of residual tumor in oro-pharyngeal-laryngeal carcinoma]. *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.* 2000.;116.:8S.-11S. 116:8S-11S.:8S-11S.
274. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Machtay M, Farber LA, Alavi A. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur. J Nucl. Med.* 1999;26:1345-1348.

275. Anzai Y, Minoshima S, Wolf GT, Wahl RL. Head and neck cancer: detection of recurrence with three-dimensional principal components analysis at dynamic FDG PET. *Radiology* 1999;212:285-290.
276. Kitagawa Y, Sadato N, Azuma H, Ogasawara T, Yoshida M, Ishii Y, Yonekura Y. FDG PET to evaluate combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy of head and neck neoplasms. *J Nucl. Med.* 1999;40:1132-1137.
277. Okamura T, Kawabe J, Koyama K, Ochi H, Yamada R, Sakamoto H, Matsuda M, Ohashi Y, Nakai Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of parotid mass lesions. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1998;538:209-13.:209-213.
278. Collins BT, Gardner LJ, Verma AK, Lowe VJ, Dunphy FR, Boyd JH. Correlation of fine needle aspiration biopsy and fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of locally recurrent and metastatic head and neck neoplasia. *Acta Cytol.* 1998;42:1325-1329.
279. Mitsuhashi N, Hayakawa K, Hasegawa M, Furuta M, Katano S, Sakurai H, Akimoto T, Takahashi T, Nasu S, Niibe H. Clinical FDG-PET in diagnosis and evaluation of radiation response of patients with nasopharyngeal tumor. *Anticancer Res.* 1998;18:2827-2832.
280. Minn H, Lapela M, Klemi PJ, Grenman R, Leskinen S, Lindholm P, Bergman J, Eronen E, Haaparanta M, Joensuu H. Prediction of survival with fluorine-18-fluoro-deoxyglucose and PET in head and neck cancer. *J Nucl. Med.* 1997;38:1907-1911.
281. Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, Kim H, Wittry M, Dunphy CH, Dunleavy T, McDonough E, Minster J, Fletcher JW, Boyd JH. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head. Neck* 1997; 19: 666-674.
282. Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, Okamura T, Ochi H. Positron emission tomographic imaging of head and neck lesions. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol. Suppl.* 1997;1:S123-6.:S123-S126.
283. Brun E, Ohlsson T, Erlandsson K, Kjellen E, Sandell A, Tennvall J, Wennerberg J, Strand SE. Early prediction of treatment outcome in head and neck cancer with 2- (18)FDG PET. *Acta Oncol.* 1997; *Acta-Oncologica.* 1997; 36:741-747.
284. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, Yeung H, Macapinlac H, Rosai J, Robbins RJ. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85:1107-1113.
285. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Follow-up of differentiated thyroid cancer: what is the value of FDG and sestamibi in the diagnostic algorithm? *Nuklearmedizin.* 1998; 37: 12-17.
286. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T, Masuda K. An evaluation of FDG-PET in the detection and differentiation of thyroid tumours. *Nucl. Med. Commun.* 1997;18:957-963.
287. Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery* 1993;114:728-734.
288. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur. J Nucl. Med.* 1998;25:79-83.
289. Dose J, Avril N, Ziegler S, Bense S, Romer W, Weber W, Schwaiger M, Janicke F, Graeff H. Ranking of positron emission tomography (PET) with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) in the diagnosis of carcinomas of the breast. *Geburtshilfe. Frauenheilkd.* 1997;57:315
290. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R, Micheli A, Asero S, Ferraris C, Gennaro M, Bombardieri E, Cascinelli N. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl. Cancer Inst.* 2001. Apr. 18.;93.(8.):630.-5. 93:630-635.
291. Crippa F, Seregini E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A, Decise D, De S, V, Greco M, Daidone MG, Bombardieri E. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur. J Nucl. Med.* 1998;25:1429-1434.
292. Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M, Miller ID, Ah-See AK, Heys SD, Jibril JA, Eremin O. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann. Surg.* 1998;228:220-227.
293. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, Shishikura T, Imazeki K, Nakajima N. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer* 1998;82:2227-2234.

294. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl. Med.* 1998; 39: 431-435.
295. Crippa F, Agresti R, Seregini E, Greco M, Pascali C, Bogni A, Chiesa C, De S, V, Delledonne V, Salvadori B, Leutner M, Bombardieri E. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl. Med.* 1998;39:4-8.
296. Avril N, Bense S, Ziegler SI, Dose J, Weber W, Laubenbacher C, Romer W, Janicke F, Schwaiger M. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl. Med.* 1997;38:1186-1191.
297. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology* 1997;203:323-327.
298. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur. J Nucl. Med.* 1996;23:1588-1593.
299. Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W, Herz M, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl. Cancer Inst.* 1996; 88:1204-1209.
300. Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, Romer W, Pache H, Herz M, Allgayer B, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin. Oncol.* 1996;14:1848-1857.
301. Palm I, Hellwig D, Leutz M, Rentz K, Hellwig A, Kirsch CM, Ukena D, Sybrecht GW. [Brain metastases of lung cancer: diagnostic accuracy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG-PET)]. *Med. Klin.* 1999;94:224-227.
302. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, Herget G, Digel W, Henke M, Moser E, Nitzsche E. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 2001;28:483-488.
303. Schmid RA, Hillinger S, Bruchhaus H, Steinert HC, von Schulthess GK, Largiader F, Weder W. [Detection of unexpected extrathoracic metastases in preoperative staging of non-small-cell bronchial carcinoma (NSCLC) with positron emission tomography (PET)]. *Langenbecks. Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* 1998;115:1264-7.:1264-1267.
304. Vaylet F, Foehrenbach H, De Dreuille O, Maszelin P, Merlet P, Bendriem B, L'Her P, Syrota A, Gaillard JF. [Fluorodeoxyglucose and bronchopulmonary cancer. Initial French results with positron emission tomography]. *Rev. Pneumol. Clin.* 1998;54:187-195.
305. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, Sakurai A, Seki H, Nambu Y, Oguchi M, Shikata H, Taki S, Tonami H, Katsuda S, Yamamoto I. FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl. Med. Commun.* 2000. Aug.;21.(8.):707.-14. 21:707-714.
306. Schmid RA, Hillinger S, Bruchhaus H, Steinert HC, Von-Schulthess GK, Largiader F, Weder W. [Detection of unexpected extrathoracic metastases in preoperative staging of non-small-cell bronchial carcinoma (NSCLC) with positron emission tomography (PET)] Nachweis unerwarteter extrathorakaler Metastasen beim praoperativen Staging des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) mittels Positronenemissionstomographie (PET). *Langenbecks. Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* 1901; 115:1264-1267.
307. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, Mortelmans LA, Demedts MG. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. *Leuven Lung Cancer Group. J Clin. Oncol.* 1999;17:3201-3206.
308. Nestle U, Walter K, Schmidt S, Licht N, Nieder C, Motaref B, Hellwig D, Niewald M, Ukena D, Kirsch CM, Sybrecht GW, Schnabel K. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;44:593-597.
309. Gupta N, Gill H, Graeber G, Bishop H, Hurst J, Stephens T. Dynamic positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions. *Chest* 1998;114:1105-1111.
310. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EFJ. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;83:918-924.

311. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, Taniguchi M, Tonami H, Okimura T, Yamamoto I. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl. Med.* 1998;39:1016-1020.
312. Nettelbladt OS, Sundin AE, Valind SO, Gustafsson GR, Lamberg K, Langstrom B, Bjornsson EH. Combined fluorine-18-FDG and carbon-11-methionine PET for diagnosis of tumors in lung and mediastinum. *J Nucl. Med.* 1998;39:640-647.
313. Kalff V, Hicks RJ, MacManus P, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE, Hogg A, Ball DL. Clinical Impact of (18)F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *J Clin. Oncol.* 2001. Jan. 1.;19.(1.):111.-118. 19:111-118.
314. Ukena D, Hellwig D, Palm I, Rentz K, Leutz M, Hellwig AP, Kirsch CM, Sybrecht GW. Evaluation of positron emission tomography with 18-fluoro-2-deoxyglucose (FDG-PET) in the detection of recurrent lung cancer. *PNEUMOLOGIE.* 2000; *Pneumologie.* 2000; 54:2-53.
315. Munley MT, Marks LB, Scarfone C, Sibley GS, Patz-EF J, Turkington TG, Jaszczak RJ, Gilland DR, Anscher MS, Coleman RE. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer* 1901;23:105-114.
316. Woo JK, Yim JJ, Chul GY, Young WK, Sung KH, Shim Y. Diagnostic efficacy of FDG-PET in solitary pulmonary nodule. *TUBERC. RESPIR. DIS.* 1997; *Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 1997; 44:1263-1270.
317. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE, Emi T, Phelps ME. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin. Oncol.* 1998; 16: 2113-2125.
318. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, Meisetschlager G, Busch R, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin. Oncol.* 2001. Jun. 15.;19.(12.):3058.-65. 19:3058-3065.
319. Brucher BL, Weber W, Bauer M, Fink U, Avril N, Stein HJ, Werner M, Zimmerman F, Siewert JR, Schwaiger M. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann. Surg.* 2001. Mar.;233.(3.):300.-9. 233:300-309.
320. McAteer D, Wallis F, Couper G, Norton M, Welch A, Bruce D, Park K, Nicolson M, Gilbert FJ, Sharp P. Evaluation of 18F-FDG positron emission tomography in gastric and oesophageal carcinoma. *Br. J Radiol.* 1999;72:525-529.
321. Couper GW, McAteer D, Wallis F, Norton M, Welch A, Nicolson M, Park KG. Detection of response to chemotherapy using positron emission tomography in patients with oesophageal and gastric cancer. *Br. J Surg.* 1998;85:1403-1406.
322. Fukunaga T, Okazumi S, Koide Y, Isono K, Imazeki K. Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. *J Nucl. Med.* 1998;39:1002-1007.
323. Luketich JD, Schauer PR, Meltzer CC, Landreneau RJ, Urso GK, Townsend DW, Ferson PF, Keenan RJ, Belani CP. Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1997;64:765-769.
324. Hosten N, Kreissig R, Puls R, Amthauer H, Beier J, Rohlfing T, Stroszczyński C, Herbel A, Lemke AJ, Felix R. [Fusion of CT and PET data: methods and clinical relevance for planning laser-induced thermotherapy of liver metastases]. *Rofo. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr.* 2000. Jul.;172.(7.):630.-5. 172:630-635.
325. Mantaka P, Strauss AD, Strauss LG, Moehler M, Goldschmidt H, Oberdorfer F, Kontaxakis G, van Kaick G. Detection of treated liver metastases using fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) and positron emission tomography (PET). *Anticancer Res.* 1999;19:4443-4450.
326. Collins BT, Lowe VJ, Dunphy FR. Correlation of CT-guided fine-needle aspiration biopsy of the liver with fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of metastatic hepatic abnormalities. *Diagn. Cytopathol.* 1999;21:39-42
327. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JKI, Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch. Surg.* 1998;133:510-515.
328. Vitola JV, Delbeke D, Meranze SG, Mazer MJ, Pinson CW. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose to evaluate the results of hepatic chemoembolization. *Cancer* 1996;78:2216-2222.

329. Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Sasayama S, Yonekura Y, Tanaka A, Yamaoka Y, Yamamoto K, Konishi J. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. *J Nucl. Med.* 1995;36:1811-1817.
330. Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Yonekura Y, Tanaka A, Yamaoka Y, Yamamoto K, Konishi J. Value of fluorine-18-FDG-PET to monitor hepatocellular carcinoma after interventional therapy. *J Nucl. Med.* 1994;35:1965-1969.
331. Bares R, Dohmen BM, Cremerius U, Fass J, Teusch M, Bull U. [Results of positron emission tomography with fluorine-18 labeled fluorodeoxyglucose in differential diagnosis and staging of pancreatic carcinoma]. *Radiologe.* 1996;36:435-440.
332. Buck AC, Schirrmeister HH, Guhlmann CA, Diederichs CG, Shen C, Buchmann I, Kotzerke J, Birk D, Mattfeldt T, Reske SN. Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo fdg uptake correlate with proliferative activity? *J Nucl. Med.* 2001. May;42.(5.):721.-5. 42:721-725.
333. Sendler A, Avril N, Roder JD, Schwaiger M, Siewert JR. [Can the extent of pancreatic tumors be evaluated reliably enough by positron emission tomography (PET)]. *Langenbecks. Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* 1998;115:1485-7.:1485-1487.
334. Higashi T, Tamaki N, Torizuka T, Nakamoto Y, Sakahara H, Kimura T, Honda T, Inokuma T, Katsushima S, Ohshio G, Imamura M, Konishi J. FDG uptake, GLUT-1 glucose transporter and cellularity in human pancreatic tumors. *J Nucl. Med.* 1998;39:1727-1735.
335. Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B, Klever P, Sabri O, Schumpelick V, Buell U. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur. J Nucl. Med.* 1997;24:678-682.
336. Nakata B, Chung YS, Nishimura S, Nishihara T, Sakurai Y, Sawada T, Okamura T, Kawabe J, Ochi H, Sowa M. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1997;79:695-699.
337. Kato T, Fukatsu H, Ito K, Tadokoro M, Ota T, Ikeda M, Isomura T, Ito S, Nishino M, Ishigaki T. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pancreatic cancer: an unsolved problem. *Eur. J Nucl. Med.* 1995;22:32-39.
338. Desai DC, Arnold M, Saha S, Hinkle G, Soble D, Fry J, DePalatis LR, Mantil J, Satter M, Martin EW. Correlative Whole-Body FDG-PET and Intraoperative Gamma Detection of FDG Distribution in Colorectal Cancer. *Clin. Positron. Imaging* 2000. Sep.;3.(5.):189.-196. 3:189-196.
339. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De-Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK, Bogaert J, Deneffe G, Naccaerts K, Van-Raemdonck D, Veerschakelen J. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N-2 non-small-cell lung cancer: A prospective pilot study. *Ann.Oncol.* 1998; *Annals of Oncology.* 1998; 9:1193-1198.
340. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, Ishida H, Tokunaga N, Tajima T, Makuuchi H. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *ONCOL. REP.* 2000;7:85-87.
341. Ruhlmann J, Schomburg A, Bender H, Oehr P, Robertz VG, Vaupel H, Wolter H, Kozak B, Biersack HJ. Fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography in colorectal cancer patients studied in routine daily practice. *Dis. Colon Rectum* 1901;40:1195-1204.
342. Bender H, Bangard N, Metten N, Bangard M, Mezger J, Schomburg A, Biersack HJ. Possible role of FDG-PET in the early prediction of therapy outcome in liver metastases of colorectal cancer. *Hybridoma* 1999;18:87-91.
343. Goldberg MA, Mayo SW, Papanicolaou N, Fischman AJ, Lee MJ. FDG PET characterization of renal masses: Preliminary experience. *Clin. Radiol.* 1997;52:510-515.
344. Bachor R, Kotzerke J, Gottfried HW, Brandle E, Reske SN, Hautmann R. Positron emission tomography (PET) for diagnosis of renal cell carcinoma (RCC). *UROLOGE. AUSG. A.* 1996; *Urologe-Ausgabe-A.* 35:146-150.
345. Kosuda S, Kison PV, Greenough R, Grossman HB, Wahl RL. Preliminary assessment of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer. *Eur. J Nucl. Med.* 1997;24:615-620.
346. Bachor R, Kotzerke J, Reske SN, Hautmann R. [Lymph node staging of bladder neck carcinoma with positron emission tomography]. *Urologe. A.* 1999;38:46-50.

347. Liu JJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology*. 2001. Jan.; 57.(1.):108.-11. 57:108-111.
348. Heicappell R, Muller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Gerharz CD, Muller-Gartner H, Ackermann R. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(18F)-2-deoxy-D-glucose. *Eur. Urol* 1999;36:582-587.
349. Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwaiger M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur. Urol* 1999;36:31-35.
350. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994-998.
351. Sugawara Y, Zasadny KR, Grossman HB, Francis IR, Clarke MF, Wahl RL. Germ cell tumor: differentiation of viable tumor, mature teratoma, and necrotic tissue with FDG PET and kinetic modeling. *Radiology* 1999;211:249-256.
352. Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, Einhorn LH. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients. *J Clin. Oncol.* 1996; 14:1637-1641.
353. Schroder W, Zimny M, Rudlowski C, Bull U, Rath W. The role of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int. J Gynecol. Cancer* 1999; 9: 117-122.
354. Romer W, Avril N, Dose J, Ziegler S, Kuhn W, Herz M, Janicke F, Schwaiger M. [Metabolic characterization of ovarian tumors with positron-emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose]. *Rofo. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr.* 1997;166:62-68.
355. Kuhnel G, Horn LC, Fischer U, Hesse S, Seese A, Georgi P, Kluge R. [18F-FDG positron-emission-tomography in cervical carcinoma: preliminary findings]. *Zentralbl. Gynakol.* 2001. Apr.;123.(4.):229.-35. 123:229-235.
356. Rose PG, Adler LP, Rodríguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin. Oncol.* 1999;17:41-45.
357. Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, Kawabe J, Okamura T, Koyama K, Ochi H, Ogita S. The role of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the diagnosis of recurrence and lymph node metastasis of cervical cancer. *Oncol. Rep.* 2000. Nov.-Dec.;7.(6.):1261.-4. 7: 1261-1264.
358. Mainolfi C, Maurea S, Varrella P, Alaia C, Imperato C, Alfano B, Abate G, Bazzicalupo L. [Positron-emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the staging and control of patients with lymphoma. Comparison with clinico-radiologic assessment]. *Radiol. Med. (Torino.)* 1998;95:98-104.
359. Bumann D, de Wit M, Beyer W, Beese M, Lubeck M, Bucheler E, Clausen M. [Computerized tomography and F-18-FDG positron emission tomography in staging of malignant lymphomas: a comparison]. *Rofo. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr.* 1998;168:457-465.
360. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Goldschmidt H, Hegenbart U, Irngartinger G, Oberdorfer F, van Kaick G. [Positron emission tomography (PET) in diagnosis and therapy planning of malignant lymphoma]. *Radiologe.* 1997;37:74-80.
361. Lapela M, Leskinen S, Minn HR, Lindholm P, Klemi PJ, Soderstrom KO, Bergman J, Haaparanta M, Ruotsalainen U, Solin O. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Blood* 1995;86:3522-3527.
362. Rodríguez M, Rehn S, Ahlstrom H, Sundstrom C, Glimelius B. Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl. Med.* 1995;36:1790-1796.
363. Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, Itami J, Uno K, Imaseki K, Arimizu N. FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma. *Ann. Nucl. Med.* 1994;8:187-191.
364. Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J, Kuyama J, Mikata A, Arimizu N. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: a comparison with proliferative activity. *J Nucl. Med.* 1992;33:325-329.

365. Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, Minoshima S, Uno K, Itami J, Kuyama J, Maruno H, Arimizu N. The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis. *J Nucl.Med.* 1991;32:686-691.
366. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Sonnemann U, Thoms J, Kroger S, Werner JA, Mester J, Clausen M. [F-18 FDG PET for detection of occult primary tumor in patients with lymphatic metastases of the neck region]. *Laryngorhinotologie.* 1999;78:445-449.
367. Lonneux M, Reffad A. Metastases from Unknown Primary Tumor. PET-FDG as Initial Diagnostic Procedure? *Clin. Positron. Imaging* 2000. Jul.;3.(4.):137.-141. 3:137-141.
368. Schipper JH, Schrader M, Arweiler D, Muller S, Sciuk J. [Positron emission tomography for primary tumor detection in lymph node metastases with unknown primary tumor]. *HNO.* 1996;44:254-257.
369. Guallar E. Metaanálisis: Métodos estadísticos. Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
370. Delgado M, Sillero M, Gálvez R. Metaanálisis en epidemiología (primera parte). *Gac. Sanit* 1991; 5: 265-272.
371. Delgado M, Sillero M, Gálvez R. Metaanálisis en epidemiología (segunda parte). *Gac. Sanit* 1992; 8: 30-39.
372. Guallar E, Banegas JR, Martín-Moreno JM, Del Río A. Metaanálisis: su importancia en la toma de decisiones clínicas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 509-517.
373. Pozo F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). *Med Clin (Barc)* 1998; 90: 779-785.
374. Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Tulder MW, Teule GJ, Devillé WL. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Melanoma Patients. *Cancer* 2001; 91: 1530-42.
375. Louis TA et al. Findings for public health from meta-analyses. *Ann Rev Pub Health* 1985; 6:1-20.
376. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1986; 7: 177-188.
377. Sacks HS y cols. Meta-analyses of RCT. *The New England Journal of Med* 1987; 19: 450-455.

