
PET-TAC: INDICACIONES, REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

*Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias N° 41
Madrid, Junio de 2004*



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

A|e Agencia de Evaluación
I|S de Tecnologías Sanitarias



**PET-TAC: INDICACIONES, REVISIÓN SISTEMÁTICA
Y META-ANÁLISIS**



Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias N° 41
Madrid, Junio de 2004

**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.: 91 822 78 40 - 91 822 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.: 354-04-006-9
I.S.B.N.: 84-95463-25-3
Depósito Legal: M-37437-2004

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

O.T. 37950

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 Amate Blanco

Autores:

Manuel Rodríguez Garrido
Cristina Asensio del Barrio

Han colaborado en este trabajo:

Antonio Maldonado Suárez
Juan Pablo Suárez Fernández
Miguel Ángel Pozo García
(Centro PET Complutense, Madrid)

Documentación, edición y difusión:

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
Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. «PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis»
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Junio de 2004

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

Índice

	Pág.
LISTADO DE ABREVIATURAS	7
RESUMEN	9
INAHTA STRUCTURED SUMMARY	11
I. ANTECEDENTES DE LA PET-TAC	13
I.1. Modelos PET-TAC	13
I.2. Detectores/Cristales	14
I.3. Dosimetría	14
I.4. Fusión de imágenes	14
I.5. Protocolos de adquisición de las imágenes PET-TAC	15
I.6. Reconstrucción de las imágenes PET	17
I.7. Interpretación de las imágenes PET-TAC	18
I.8. Aplicaciones clínicas de la PET-TAC	19
II. OBJETIVO DEL ESTUDIO	23
III. MATERIAL Y MÉTODOS	25
III.1. Selección de los estudios	25
III.2. Estrategias de búsqueda	26
III.3. Identificación y selección de los estudios	29
III.4. Evaluación metodológica de la calidad	30
III.5. Extracción de los datos de los estudios	30
III.6. Análisis	31
III.6.1. Análisis cualitativo	31
III.6.2. Análisis cuantitativo (meta-análisis)	33
IV. RESULTADOS	35
IV.1. Análisis cualitativo	35
IV.1.1. Identificación y selección de los estudios	35
IV.1.2. Resultados bibliométricos: número de artículos por año	35
IV.1.3. Análisis cualitativo y clasificación de la calidad de los estudios seleccionados	36
IV.1.4. Detalles y motivo de exclusión de los estudios excluidos	37
IV.1.5. Análisis cualitativo metodológico de los estudios incluidos para el meta-análisis	37
IV.2. Síntesis de los estudios (análisis cuantitativo)	45
IV.2.1. Control de sesgos de publicación	47
IV.2.2. Análisis de los estudios	49
V. DISCUSIÓN	63
V.1. Aplicaciones clínicas de PET-TAC	63
V.2. Discusión del meta-análisis	67
V.2.1. Control de sesgos de publicación	67
V.2.2. Análisis de los estudios (meta-análisis)	67
V.2.3. Análisis de subgrupos	67

	Pág.
V.2.4. Análisis de sensibilidad	68
V.2.5. Análisis acumulativo	68
V.2.6. Resultados finales del meta-análisis	68
VI. CONCLUSIONES	71
VI.1. Aspectos de la técnica	71
VI.2. Análisis cualitativo	71
VI.3. Análisis cuantitativo	72
ANEXO I	75
ANEXO II	109
ANEXO III	113
ANEXO IV	117
BIBLIOGRAFÍA	119

Listado de abreviaturas

PET	Tomografía por Emisión de Positrones
TAC	Tomografía Axial Computerizada
RM	Resonancia Magnética
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
MBE	Medicina Basada en la Evidencia
RS	Revisión sistemática
MA	Meta-análisis
AS	Análisis de Sensibilidad
OR	Odds Ratio
Se	Sensibilidad
Sp	Especificidad
PD	Precisión o exactitud diagnóstica
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
CP	Cociente de probabilidad
Pr	Prevalencia
EE	Error estándar
DE	Desviación estándar
IC	Intervalo de confianza
AP	Anatomía patológica
CPNM	Carcinoma de pulmón no microcítico
SUV	Valor de captación estándar (<i>Standardized Uptake Value</i>)

Resumen

1. Objetivo del informe

La PET-TAC (Tomografía por emisión de positrones - Tomografía axial computerizada) es una tecnología diagnóstica que combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo. Se trata de un tomógrafo híbrido que aporta información anatómica y funcional simultáneamente.

El objetivo de este informe es establecer, a la vista de la evidencia científica disponible, la exactitud diagnóstica de la PET-TAC en diferentes procesos oncológicos para valorar su eficacia y efectividad clínica y recopilar datos respecto a la contribución relativa de la PET-TAC en el manejo de los enfermos, monitorización de la respuesta al tratamiento y planificación de la radioterapia.

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, comparándola con la PET y la TAC solas y con otras técnicas de imagen; si ello tiene repercusión en el manejo terapéutico del enfermo y, finalmente, si su uso puede aportar mayores beneficios para los pacientes.

2. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática y un meta-análisis (MA) de la literatura científica conforme a los principios metodológicos de la *Veteran Health Administration* y de la *Colaboración Cochrane*.

La búsqueda de artículos se ha realizado sin restricción de lenguas en las bases de datos de la Cochrane, MEDLINE, EMBASE (Drugs and Pharmacology, Pollution and Toxicology) y CANCERLIT, utilizando las palabras clave *Positron Emission Tomography*, *PET*, *FDG*, *Computed Tomography*, *CT*, *Oncology*, *Neoplasms*, *tumor* combinadas mediante diferentes operadores booleanos.

Se recuperaron e incluyeron artículos originales publicados en revistas con revisión por pa-

res que realizaran PET-TAC en más de 12 pacientes. 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 y se tabularon las características y resultados de los artículos seleccionados.

Se hizo MA por subgrupos de la capacidad diagnóstica de la PET-TAC en la estadificación ganglionar del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con 3 artículos y sobre la eficacia diagnóstica de esta técnica en la estadificación tumoral locorregional y/o a distancia con 5 artículos. También se realizó un análisis de sensibilidad y acumulativo, meta-regresión y curva SROC.

3. Resultados

De los 209 artículos que inicialmente se recuperaron, sólo 16 fueron seleccionados y, de ellos, 6 se utilizaron en el meta-análisis. Se trata de 12 estudios prospectivos y 4 retrospectivos; 10 basados en series de casos consecutivos y 6 no consecutivos. En 11 de ellos se realiza PET-TAC en tomógrafo híbrido, en los restantes 5 se realiza fusión por *software*. En 2 se utiliza la PET-TAC como guía en la planificación de la RT, y en los demás con fines diagnósticos de diferentes tumores. Nueve trabajos fueron clasificados como 2b y 1 como 3b (grado de recomendación B), 6 como 4 (grado de recomendación C).

El número total de pacientes incluidos en el MA ha sido de 293 (un 33% del total de los trabajos seleccionados). Los parámetros diagnósticos de la PET-TAC para 5 de los estudios incluidos en el MA (excluyendo el responsable de la heterogeneidad) han sido los siguientes: sensibilidad (Se) agregada 0,87 (IC al 95%, 0,80-0,92), especificidad (Sp) agregada 0,89 (IC al 95%, 0,82-0,94), Odds Ratio (OR) agregada 41,45 (IC al 95%, 12,61-136,27), Cociente de probabilidad (CP) positivo agregado de 6,152 y CP negativo agregado de 0,171.

En el análisis por subgrupos, los 3 estudios que analizaban la PET-TAC en la estadificación ganglionar del CPNM aportaron una Se agregada de 0,85 (IC al 95%, 0,74-0,92), una Sp agregada de 0,84 (0,70-0,93) y una OR agregada de 17,77 (-1,32-36,86). Para la re-estadificación tumoral la Se agregada de la PET-TAC fue de 0,89 (IC al 95%, 0,84-0,94), la Sp agregada de 0,87 (0,78-0,93) y la OR agregada de 16,22 (1,11-31,33).

La estimación puntual sumaria para los mismos 5 estudios dio una Se de 0,89 (0,84-0,94) y una Sp de 0,86 (0,77-0,92), y para la estadificación ganglionar en el CPNM la Se fue de 0,85 (0,74-0,92) y la Sp de 0,84 (0,70-0,93).

El análisis de meta-regresión para los 5 estudios de re-estadificación tumoral reveló una asociación significativa con las covariables año de publicación y número de enfermos, y cierta asociación con la varianza del lnORají y la calidad metodológica.

El área bajo la curva SROC fue de 0,94 (EE=0,0166) con el punto de Inouye-Sox (Q*) de 0,88 (EE de 0,021), lo que representa un alto poder discriminativo de la prueba analizada.

4. Conclusiones y recomendaciones

La PET-TAC es una tecnología diagnóstica útil en la detección de tumores malignos, en esta-

dificación inicial y re-estadificación tumoral, porque aumenta el nivel de confianza en el diagnóstico al disminuir de forma significativa el número de lesiones equívocas o no concluyentes. Otras indicaciones son la planificación del tratamiento RT, servir como guía para facilitar la realización de biopsias y como técnica para valorar la respuesta al tratamiento.

La precisión diagnóstica de la PET-TAC en la re-estadificación tumoral sistémica es mejor que en la estadificación ganglionar en CPNM, aunque la diferencia fue muy pequeña.

La PET-TAC podría resultar coste-efectiva al reducir el número de exploraciones diagnósticas innecesarias y evitar intervenciones quirúrgicas u otros tratamientos no efectivos. Tiene la ventaja frente a la PET sola de reducir el tiempo de exploración, lo que supone una mayor comodidad para el paciente y una mayor eficiencia del centro PET, pero sobre todo que la adquisición de PET y TAC simultáneamente reduce los problemas relacionados con la falta de alineación y el cambio de posición del paciente entre ambas exploraciones.

Quedan por resolver problemas, desde aspectos técnicos a económicos, así como las indicaciones concretas de la prueba, que se podrían establecer con más precisión cuando se realicen estudios comparativos con otras tecnologías diagnósticas. Se recomienda, además, realizar estudios de coste-efectividad y coste-utilidad.

INHATA Structured Summary

TITLE: «PET-CT: INDICATIONS, SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS»

Author(s): Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Rodríguez Garrido M. **Date:** Jun 2004. **Pages:** 131. **References:** 256. **Price:** 9 Euros. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **ISBN:** 84-95463-25-3. **Technology:** PET-CT (Positron Emission Tomography - Computed Tomography). **MeSH keywords:** PET, FDG, Positron Emission Tomography, CT, Computed Tomography, Cancer, Neoplasms, Tumor.

Purpose of assessment: The objective of this report is to assess, in light of the existing scientific evidence, the relative contribution of PET-CT 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: Systematic review and meta-analysis (MA) using the 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 or time restriction on PET-CT and Oncology.

Data Sources: MEDLINE, EMBASE, CANCELIT and Cochrane Library. **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: 209 articles met the screening criteria, but only 16 were finally selected (293 patients, 33% of the total number) and 6 were included in the MA. These 16 articles (12 prospective and 4 retrospective) were classified

according to their methodological quality and recommendation in classes B (10 articles) and C (6 articles). An hybrid tomograph PET-CT was used in 11 studies while software-based registration in the other 5. Excluding an article that caused heterogeneity, the sensitivity (Se) was 0,87 (CI 95%, 0,80-0,92), specificity (Sp) 0,89 (CI 95%, 0,82-0,94), Odds Ratio (OR) 41,45 (CI 95%, 12,61-136,27), positive likelihood ratio 6,152 and negative likelihood ratio 0,171 (all these figures are pooled values).

Subgroup analysis of the 3 articles of PET-CT in N staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): the pooled values of Se was 0,85 (CI 95%, 0,74-0,92), Sp 0,84 (0,70-0,93) and OR 17,77 (-1,32-36,86). And for tumoral re-staging, the pooled scores of Se was 0,89 (CI 95%, 0,84-0,94), Sp 0,87 (0,78-0,93) and OR 16,22 (1,11-31,33).

Summary point estimates for the same 5 studies presented a Se of 0,89 (0,84-0,94) and a Sp of 0,86 (0,77-0,92) and for N staging of NSCLC, Se was 0,85 (0,74-0,92) and Sp 0,84 (0,70-0,93).

Meta-regression analysis for the 5 studies of re-staging: there was a significant association with co-variables like publication year and number of patients, and a relative association with lnORaji variance and methodology quality.

The area under the SROC curve was 0,94 (SE=0,0166) and the Inouye-Sox point estimate (Q*) was 0,88 (SE=0,021), meaning a great discriminatory power for this technology.

Conclusions/Recommendations: PET-CT is an useful diagnostic technique for malignancy detection, with a significant reduction of non conclusive lesions. Other indications are radiotherapy planning, guide for biopsy and therapy assessment. Diagnostic accuracy of PET-CT for tumoral re-staging (loco-regional & distant metastasis) is a little better than for N staging.

PET-CT could be cost-effective because of the reduction of unnecessary diagnostic methods and surgical or other types of non effective treatments. Some advantages of PET-CT are less time consuming compared with PET

alone, more efficiency PET centres and that simultaneous acquisition of PET and CT images limit the alignment problems and changes of patient's position.

There are still some technological and economic questions without answer, like

clinical indications of the test that could be established more accurately when comparative studies of PET-CT and other imaging methods are made. It would be convenient to achieve cost-effectiveness and cost-utility studies.

I. Antecedentes de la PET-TAC

La tecnología PET-TAC (Tomografía por emisión de positrones - Tomografía axial computarizada) consta de un tomógrafo híbrido que combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo.

El primer prototipo PET-TAC se desarrolló en la Universidad de Pittsburgh, en mayo de 1998¹, y durante los primeros tres años se utilizó con fines de investigación en pacientes con diferentes tipos de tumores. El primer PET-TAC se comercializó a principios del 2001 y desde entonces se han instalado unos 300 en EE.UU., Europa, Asia y Australia². En concreto en España, existen en el momento actual 8 equipos PET-TAC (Clínica Universitaria de Navarra, Hospital Universitario La Paz de Madrid, Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, Hospital de La Rioja, Hospitales de Bellvitge y Clínico de Barcelona, Hospital Infanta Cristina de Badajoz y CIMES en Málaga).

La PET proporciona imágenes funcionales y permite estudiar de forma cualitativa e incluso medir y cuantificar diversos procesos bioquímicos (metabolismo celular, flujo sanguíneo, síntesis proteica, receptores, etc.) en función del radiofármaco utilizado. Pero aunque la PET tiene una gran resolución de contraste, su resolución espacial es baja (en el rango de 4-6 mm, y con la limitación física de 2 mm). Por el contrario, la TAC constituye una técnica de imagen estructural con una alta resolución espacial, que permite un reconocimiento anatómico casi exacto y que cuando se administra contraste intravascular ofrece información sobre el flujo vascular y sobre la permeabilidad tisular. Sin embargo, las imágenes TAC presentan serias limitaciones³ en determinadas circunstancias, como en la diferenciación entre tejido tumoral o fibrótico consecuencia de tratamientos quirúrgicos y/o radioterápicos recibidos previamente, o en la caracterización de adenopatías tumorales que no hayan sufrido cambios de tamaño, o en la valoración de metástasis hepáticas isodensas.

El combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TAC, que registra de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra.

La principal indicación clínica de la PET-TAC es el estudio de pacientes oncológicos, aunque puede emplearse también en patologías miocárdicas y neurológicas. En general, en la valoración de patología neoplásica, la PET permite discriminar entre tejido tumoral maligno y tejido sano, mientras que la TAC aporta la información necesaria para localizar y definir anatómicamente los tejidos tumorales. Pero, además, en una PET-TAC los datos de la TAC se emplean para corregir la atenuación fotónica, la dispersión de la radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET.

I.1. Modelos PET-TAC

El primer equipo PET-TAC de CTI PET Systems (Knoxville, TN) combinaba un tomógrafo TAC helicoidal de tercera generación Somatom AR.SP (Siemens Medical Solution) y un PET ECAT ART (CPS Innovations, Knoxville, TN).

La TAC que incorporan estos tomógrafos híbridos es una TAC helicoidal o espiral multicorte (de 2 a 16 cortes).

Actualmente existen varios modelos PET-TAC:

1) CPS Innovations (Knoxville, TN) dispone de dos modelos diferentes:

— «Biograph 2», comercializado en el 2000 por Siemens Medical Solutions, USA, Inc., con un LSO-PET ECAT HR+ y un TAC «Somatom Emotion» de 2 cortes. «Biograph 6», con un LSO-PET y un TAC de 6 cortes. En 2002 presentaron el «Biograph Sensation 16», con un TAC de 16 cortes y LSO-PET - Accel (3D).

— «Reveal», comercializado por CTI Molecular Imaging, Inc. (Knoxville, TN), con un TAC Emotion de 6 cortes y un PET 3D LSO. «Reveal XVI» (PET 3D LSO y TAC Sensation de 16 cortes).

2) GE Medical System (Waukesha, WA, USA):

— «Discovery LS», presentado el año 2000, que consta de un PET Advance NXi BGO (2D o 3D) y un TAC helicoidal LightSpeed Plus Hi-Lite multicorte.

— «Discovery ST», presentado en diciembre de 2002, con un PET BGO (2D o 3D) con 24 anillos y un TAC Light-Speed de 4-8 cortes.

3) Philips Medical System (Bothell, WA):

— «Gemini», con un GSO-ALLEGRO PET (3D) y un TAC Philips Mx8000 multicorte.

1.2. Detectores/Cristales

El detector PET ideal se debería caracterizar por un alto poder para detener los fotones incidentes de 511 KeV (el de BGO es de 1.280 kcps/mCi/ml, el de LSO de 780 y el de GSO de 700), por su capacidad para producir un corto y muy intenso haz de luz (fotofluorescencia), por medir de forma exacta la energía y tener un tiempo muerto corto.

Los tipos de cristales más frecuentemente utilizados en los detectores PET son el GSO (oxiortosilicato de gadolinio), BGO (germanato de bismuto) y LSO (oxiortosilicato de lutecio), que aporta mayor contaje que los anteriores y permite adquisiciones más rápidas, de 2-3 min por cada posición de la camilla, sin comprometer la capacidad de detección de las le-

siones, en comparación con los 4-6 min que requiere la PET con cristales de BGO.

1.3. Dosimetría

Las dosis radiactivas administradas para realizar una PET/TAC están dentro del rango permitido para estudios radiológicos⁴, pero las dosis de radiación absorbidas por los distintos tejidos del paciente son superiores cuando el estudio de transmisión se realiza con TAC en comparación al realizado con fuente externa de germanio-68 (Ge-68), especialmente en los estudios PET de cuerpo entero⁵. La PET de emisión de un estudio de cuerpo entero supone unos 5-10 mSv; el estudio de transmisión con germanio no supone prácticamente radiación; una TAC multicorte puede suponer 10 mSv en cabeza, 20 mSv en tórax y otros 20 mSv en abdomen. Si se realiza TAC con rayos de menor energía y menor número de cortes, la radiación disminuye considerablemente, aunque no suele bajar de los 10 mSv³.

Exploración	Dosis equivalente efectiva (en mSv)
TAC helicoidal de tórax	15,6-21,4
TAC helicoidal de abdomen	17,8-22,2
TAC helicoidal (140 kV, 80 mAs, 0,8 s/rotación del TAC GE LightSpeed) en tórax o abdomen	10
PET de cuerpo entero con 555 MBq (15 mCi) de FDG	16,5 (0,03 mSv/MBq)
PET/TAC de cuerpo entero	26

1.4. Fusión de imágenes

La fusión de imágenes de distinta naturaleza es posible a varios niveles:

- Visual, de las imágenes de PET y TAC por separado.
- Por *software*. Los estudios se adquieren de forma independiente en tomógrafos PET y TAC diferentes. Posteriormente se tratan mediante *software* para dar una única imagen de superposición de ambas.
- Por *hardware*. En realidad, no existe una verdadera fusión por *hardware*, sino un

dispositivo híbrido que combina ambas tecnologías dispuestas en línea³.

La mayoría de los facultativos está acostumbrada a superponer de forma visual las imágenes procedentes de los diferentes estudios y, por ello, no parece justificarse la fusión en todos los casos⁶. A esto contribuiría el hecho de la creciente digitalización de la radiología, que facilita la fusión visual de imágenes de distinta naturaleza.

En los casos en los que se necesita una localización más exacta de una lesión se recurre a la fusión por *software*, pero este procedimiento presenta ciertas dificultades (entre otras,

dificultades técnicas) y en muchos casos no es posible aplicarlo debido a diferencias importantes en la alineación de las imágenes. Este método puede funcionar bien en las regiones corporales donde no se produzca movimiento, como el cerebro, pero no da buenos resultados⁷ en patología de cabeza y cuello ni abdomen-pelvis, por variaciones en el posicionamiento del paciente entre los estudios, cambios en los perfiles de la camilla de cada equipo o por el movimiento involuntario de órganos internos. Con la aparición de los equipos híbridos PET-TAC este problema se resuelve, en parte, porque se adquieren ambos estudios perfectamente alineados en una única sesión².

1.5. Protocolos de adquisición de las imágenes PET-TAC

La preparación de los estudios PET-TAC en pacientes oncológicos es similar a la de estudios PET. Tras un periodo de ayuno de al menos 4 horas, se inyecta una dosis de 370 MBq (0,22 mCi/kg) de FDG en los pacientes normoglucémicos.

Los datos de ambas técnicas se adquieren en la misma exploración, permaneciendo el paciente tumbado en la camilla todo el tiempo que duran los dos estudios, lo que garantiza la correlación de las imágenes. En cuanto a la posición de los brazos, se recomienda adquirir el estudio con los brazos levantados por encima de la cabeza. Dado que el tiempo de exploración de la PET-TAC se ha conseguido reducir sensiblemente en comparación al necesario para una PET, la mayoría de los pacientes puede mantener esta postura sin problemas.

Se le indica al paciente que respire normalmente, a un ritmo tranquilo, durante el tiempo de exploración, tanto de la TAC como de la PET, para minimizar la discordancia de imágenes.

Para estos equipos híbridos se combina una PET siempre del mayor rendimiento posible con una TAC que, dependiendo de las aplicaciones clínicas previstas, será de mayor o menor rendimiento. Se trata de tomógrafos TAC multicorte, que permiten adquirir de manera simultánea más de un corte, de 2, 4, 8, y recientemente han aparecido los sistemas TAC de 16 cortes de Siemens («Biograph Sensation 16») y de GE («Discovery LS 16»), que reducen

de forma considerable el tiempo de exploración, adquiriendo un estudio de cuerpo de 80 cm en menos de 20 s. Para estudios cardiacos interesa disponer de una TAC con un gran número de cortes y gran velocidad de rotación, mientras que en estudios oncológicos una TAC de 2 a 4 cortes parece suficiente⁶. La TAC helicoidal que se incorpora en esta tecnología permite adquirir un volumen de datos, lo que supone una gran ventaja respecto a los cortes individuales, que pueden no estar bien alineados por leves movimientos del paciente o por el propio movimiento de la respiración. De este volumen de datos se pueden reconstruir diferentes imágenes, incluyendo los cortes transaxiales estándar y las imágenes volumétricas.

Primero se adquiere el *scan* TAC helicoidal, comenzando desde la cabeza y en dirección caudal en el caso de estudios de cuerpo entero. Existen dos protocolos de imagen para la TAC dependiendo de la indicación clínica. Por un lado, una TAC con calidad diagnóstica, que tendrá una mayor resolución anatómica, será de cortes más finos, y se realizará controlando la respiración y administrando contraste⁸. Por otro lado, una TAC de menor calidad, aunque suficiente para aportar información anatómica con la que correlacionar las imágenes PET y localizar las lesiones que ésta detecte.

La realización de TAC con contraste ofrece mayor información. Los contrastes incrementan la exactitud diagnóstica de la TAC en la detección, caracterización y localización de posibles lesiones tumorales. Así, puede resultar difícil determinar con exactitud la localización de focos de incremento de captación de FDG en abdomen a pesar de la fusión de imágenes PET/TAC si no se administra contraste oral y/o iv. Este problema adquiere mayor relevancia en la valoración y en la planificación de la radioterapia (RT) de tumores de cabeza y cuello, donde se utilizarán contrastes iv, y en abdomen y pelvis, para los que se emplearán contrastes iv y orales. En tumores torácicos, la TAC se realizará con contraste cuando se sospeche invasión mediastínica para mejorar la detección de infiltración vascular. Por el contrario, cuando se utiliza PET-TAC para guiar biopsias no suele ser necesario administrar contraste.

Cuando se necesita una TAC con contraste, se puede comenzar realizando la TAC sin contraste, luego se adquiere el *scan* PET de emisión y, por último, la TAC con contraste iv, bien de cuerpo entero o sólo del área afectada, para limitar la dosis de radiación que recibe el paciente. La primera TAC se utilizará

para corregir las imágenes PET y la segunda, de mayor calidad de imagen, como TAC diagnóstica. En estos casos hay que tener en cuenta la exposición a la radiación a la que se somete el paciente⁹. Generalmente, se comienza con una TAC torácica de alta resolución en inspiración profunda a los 20 s de inyectar el contraste; después se continúa con la TAC abdominal, con una primera adquisición durante la fase arterial (a los 50 s de la inyección) y una segunda en fase venosa (a los 75 s); y se finaliza con la TAC sobre región pélvica a los 3-4 min de la inyección. Para el estudio de cabeza y cuello, las imágenes deben adquirirse con los brazos a ambos lados del cuerpo, iniciando la TAC a los 30-40 min de la inyección del contraste. En estos casos, también es necesario realizar una PET con los brazos en esta misma posición. Si se necesita TAC con contraste cerebral, ésta se adquirirá transcurridos unos 5 min, para que el material de contraste pueda atravesar la barrera hemato-encefálica y llegue a las estructuras cerebrales.

Algunos protocolos¹⁰ incluyen los contrastes orales en todos los estudios PET-TAC. Se administran unos 2 litros de sulfato de bario antes de la TAC, en un medio libre de glucosa, para evitar interferencias en la captación de la FDG. Aproximadamente, la mitad del volumen antes de la inyección del radiofármaco y la otra mitad unos 30 min después de inyectar la FDG. En general, deben evitarse contrastes orales de alta densidad, como el enema de bario o el bario oral, que pueden ocasionar artefactos (falsos incrementos en la actividad del radiofármaco)⁴, y en su lugar se emplean los de baja densidad¹¹.

Los tomógrafos pueden adquirir las imágenes PET en dos modos:

Adquisición en 2D: los septos de plomo y tungsteno se colocan entre los detectores para absorber la radiación dispersa (*scatter*) hasta un 10-15% del total de cuentas adquiridas, lo que se traduce en un mayor contraste de imagen. El resto de radiación dispersa, que se recoge junto con los eventos de coincidencia que ocurren por azar, degrada la imagen.

Adquisición en 3D: no existen estos septos, de manera que cada detector es sensible a la radiación procedente de un área mayor, multiplicándose por 5 ó 6 el contaje. Este mayor contaje permite disminuir la cantidad de radiotrazador que debe inyectarse al paciente o acortar el tiempo de exploración. Este procedimiento de adquisición en tres dimensiones se utiliza con frecuencia para estudios de cerebro y en niños.

Sin embargo, la adquisición en 3D presenta algunas desventajas⁴ como son la detección de un mayor número de eventos por azar y por dispersión, que en 3D alcanza el 30-50% del total de los eventos recogidos. Por eso, para una correcta cuantificación se hace necesaria la corrección por dispersión de estas imágenes 3D. Otras desventajas son la posibilidad de saturación del límite de contaje si hay demasiada radiactividad en el campo de visión (FOV, *field of view*) y la necesidad de un número mayor de posiciones de la camilla en la adquisición en 3D para completar el estudio con un perfil de cuentas uniforme. Todo ello implica, a su vez, la necesidad de ordenadores más potentes y un mayor consumo de tiempo en la reconstrucción de estas imágenes.

En 2D la camilla se mueve de tal modo que se solapa el primer corte de la nueva posición con el último de la posición previa. En cambio, en 3D hay un mayor solapamiento, generalmente de un 15-30% de la longitud del FOV. Este solapamiento es necesario para compensar las variaciones en la sensibilidad del contaje: el anillo detector más externo recibe menos eventos por coincidencias. Para el modo 3D los cristales de mejores propiedades físicas son el LSO y el NaI(Tl).

Algunos tomógrafos funcionan sólo en modo 3D (Biograph, Reveal o Gemini), mientras que otros (Discovery) pueden utilizar un modo u otro según las necesidades.

Existen cuatro **protocolos diferentes de adquisición de las imágenes PET:**

a) Modo de cuerpo entero: desde la base del cráneo hasta la región inguinal, aunque para tumores como los melanomas o neuroblastomas se deben incluir las extremidades inferiores, que también pueden resultar afectadas.

Es el modo más utilizado en la práctica clínica. Primero se adquiere el estudio TAC, durante el cual la camilla se mueve de forma continua a través del *gantry* o carcasa del tomógrafo; después comienza la adquisición de las imágenes PET de emisión en modo *step and shoot*, de manera que la camilla permanece en la misma posición durante varios minutos para obtener suficientes cuentas y así conseguir una imagen diagnóstica de calidad antes de desplazarse a la siguiente posición de la camilla.

El típico FOV axial es de 15 cm, lo que supone que se necesitan unas 12 posiciones de la camilla para realizar un estudio completo a un adulto medio, desde la cabeza hasta la planta

de los pies. Generalmente se necesitan unos 3-6 min para cada posición de la camilla (1 min en el caso del «Reveal RT» de CTI: LSO-based PET/TAC), aunque varía dependiendo de otros factores como la dosis inyectada, la altura del paciente, el tiempo transcurrido desde la inyección hasta el comienzo de la prueba, los tipos de detectores del tomógrafo PET y el modo de adquisición 2D o 3D.

b) Estudios de alta densidad de cuentas, con un único FOV, que se adquieren en 20-60 min y se utilizan para cerebro y corazón.

c) Adquisición dinámica: también con un único FOV. La duración de la prueba se divide en sucesivos *frames* (imágenes) para que pueda observarse la cinética del trazador. Los datos derivados de la secuencia de imágenes se utilizan frecuentemente en modelos compartimentales o para generar imágenes paramétricas que reflejen el tiempo del flujo sanguíneo regional o el metabolismo (por ejemplo, del cerebro o del miocardio). Las imágenes dinámicas también son útiles para estudios de farmacocinética o para establecer el tiempo óptimo de adquisición de imágenes para un nuevo radiofármaco.

d) Adquisición en modo *gated*, donde las imágenes se adquieren sincronizadas con una función fisiológica como la respiración o el ciclo cardiaco. Las imágenes sincronizadas con la respiración son especialmente útiles para caracterizar pequeñas lesiones pulmonares o hepáticas y cuantificar de forma precisa la captación del radiotrazador en estas lesiones, y para planificar la RT. Las sincronizadas con el ciclo cardiaco se utilizan para cuantificar la función ventricular global y regional.

1.6. Reconstrucción de las imágenes PET

Las imágenes PET son reconstruidas por el procedimiento iterativo, y se dispone de ellas pocos minutos después de finalizar su adquisición.

Diversos efectos físicos pueden alterar la interpretación de los estudios PET. Entre ellos, el de mayor influencia¹² es el ocasionado por la atenuación de los fotones, tanto en la valoración cualitativa como cuantitativa de dichas imágenes. Las imágenes sin corrección de la atenuación presentan el característico anillo de aumento aparente de intensidad a lo largo de la periferia del cuerpo y una menor

captación en los órganos internos. La limitada resolución espacial de la PET generalmente conduce a una sobreestimación del tamaño de la lesión, con un incremento en la captación respecto a los tejidos adyacentes. Además, la forma de las lesiones puede estar distorsionada en las imágenes no corregidas por atenuación¹³. Por todo ello es importante realizar la corrección de la atenuación, que es imprescindible para el análisis semicuantitativo de la captación del radiotrazador, por ejemplo, para el cálculo del SUV (*Standardized Uptake Value*).

Esta corrección de atenuación de los datos de emisión se realiza mediante un mapa de atenuación creado a partir del estudio de transmisión. En los tomógrafos PET, la corrección de la atenuación se realiza con el *scan* de transmisión adquirido con una fuente externa de Ge-68 con un bajo flujo de fotones monoenergéticos de 511 keV, mientras que en los PET-TAC los datos de transmisión derivan de la TAC.

Existen algunas diferencias entre la corrección de la atenuación realizada con TAC y con Ge-68:

a) Por un lado, el proceso de corrección de la atenuación a partir de la TAC presenta la ventaja de realizarse en mucho menos tiempo¹² que con el *scan* PET de transmisión (entre 2 a 15 min por FOV), lo que reduce de forma significativa el tiempo global de estudio, de los 45-60 min que puede tardar una PET a los 10-20 min de una PET-TAC⁶. Esto, además de mayor comodidad para el paciente, supone un incremento en el rendimiento o eficiencia de la prueba de un 25%¹⁴ o un 50%¹⁵, según los autores.

b) Por otro lado, las imágenes de emisión obtenidas con TAC ofrecen una mayor resolución espacial, mayor contraste y menos ruido que las obtenidas con PET¹². El mapa de atenuación generado a partir de la TAC es de alta calidad estadística, lo que contribuye a reducir los artefactos debidos al ruido en el proceso de corrección de la atenuación¹⁵. Esto se traduce en una mejor localización anatómica de las lesiones, además del correregistro simultáneo con las imágenes PET.

c) La atenuación de los fotones de aniquilación de 511 keV ocurre por efecto o dispersión Compton, mientras que la atenuación de fotones de los rayos X de la TAC, que son de menor energía, se produce fundamentalmente por efecto fotoeléctrico. La probabilidad de que se produzca el efecto fotoeléctrico aumenta de forma exponencial con el número

atómico efectivo elevado a cuatro, y es mayor con el calcio (huesos), bario y yodo (agentes de contraste) en comparación con el agua y tejidos blandos. En cambio, la probabilidad de dispersión Compton se relaciona linealmente con la densidad de electrones².

Dado que existe una gran diferencia entre los 511 keV de los fotones gamma procedentes de la aniquilación de los positrones y los fotones de los tubos de rayos X de la TAC, que oscilan entre los 110-140 kV, éstos no pueden utilizarse directamente para corregir los datos de emisión de PET, por lo que se han diseñado algoritmos, como la segmentación o el escalamiento, para corregir esta diferencia en los diferentes tejidos y asegurar una adecuada corrección. En caso de utilización de contrastes, parece que la segmentación es el mejor método para convertir los datos de la TAC en la creación del mapa de atenuación¹².

d) La corrección de la atenuación realizada con fuente de Ge-68 también depende de otros factores; por ejemplo, de los filtros empleados en la reconstrucción de las imágenes.

1.7. Interpretación de las imágenes PET-TAC

En la interpretación de estas imágenes PET-TAC pueden presentarse diversos artefactos y errores, por lo que se aconseja que se examinen juntas y por separado.

Unos artefactos se relacionan con el hecho de realizar la corrección de la atenuación a partir de los datos de la TAC. Cuando la radiodensidad es significativamente superior al rango normal de los tejidos se puede producir una excesiva corrección, lo que ocasiona áreas hipercaptantes en las imágenes PET finales⁴.

Entre estos artefactos el más habitual ocurre en presencia de implantes o prótesis metálicas^{16,17}. Por ejemplo, los marcapasos, que son muy radiodensos en las TAC, aparecen como zonas de hipercaptación en el tejido subcutáneo que pueden confundirse con procesos inflamatorios o neoplásicos.

Otra causa de artefactos en las imágenes PET es la utilización de contrastes en la TAC. Los contrastes iodados iv se emplean para detectar lesiones en órganos sólidos y mejorar la identificación de adenopatías ganglionares¹². Se eliminan por vía urinaria, por lo que se acumulan en el sistema excretor renal, uréteres y ve-

jiga. Suelen ser sustancias con yodo no iónico y generalmente sólo ocasionan artefactos en los vasos venosos y una leve alteración en el SUV.

Los contrastes orales, empleados para valorar lesiones intestinales y diferenciar entre masas intestinales y mesentéricas, suelen ser de bario o yodo y presentan una excreción por vía intestinal. Si se administran pocas horas antes de realizar la PET/TAC y se distribuyen de forma homogénea en el intestino, no causan artefactos en las imágenes PET ni alteran el cálculo de los parámetros semicuantitativos. Pero, a medida que transcurre el tiempo, el contraste se hace compacto y aumenta su radiodensidad. Esto ocasiona unos altos coeficientes de atenuación debido al efecto (absorción) fotoeléctrico¹² y, con ello, una sobrecorrección de los datos PET².

Este efecto es mayor cuanto mayor número de UH (Unidades Hounsfield) en la TAC (el yodo tiene un Z de 53; el bario, un Z de 56). Aparecerán áreas de aumento de metabolismo de la glucosa (falsos positivos) en corregistro con las áreas de gran concentración del contraste, que puede simular un proceso inflamatorio como colitis difusa o cáncer de colon. Este efecto es más marcado en aquellos puntos en los que se localiza el contraste, pero no sólo en ellos, sino que también afecta a otras zonas dentro del mismo corte. Por ejemplo, podría observarse un aumento generalizado de actividad hepática que impidiera detectar una lesión tumoral intrahepática. Los contrastes iv de alta concentración ocasionan, sobre todo en la fase arterial, alteraciones en la cuantificación, especialmente en los grandes vasos. La aparición del característico endurecimiento del haz (*beam-hardening*) en las imágenes TAC indica que puede existir este artefacto⁴.

Una solución para los artefactos debidos a los agentes orales que ocasionan contraste positivo por aumento de la atenuación de la TAC es la utilización de un agente oral de contraste negativo («*hydro-CT*»), que distiende el intestino permitiendo diferenciar entre asas intestinales y estructuras circundantes. Estos agentes, a diferencia del yodo y el bario, no aumentan las UH y, por ello, no alteran el SUV. Entre ellos, el manitol-LBG (*locust bean gum*)¹⁸; el manitol actúa por sus propiedades osmóticas distendiendo el intestino de forma más eficaz que el agua o el bario; y el LBG evita la absorción intestinal de agua.

En estos casos es conveniente revisar las imágenes PET sin corrección de la atenuación para diferenciar entre estos artefactos y verdaderos acúmulos patológicos de la FDG.

Otros son artefactos relacionados con el movimiento, que producen una falta de alineación entre las imágenes PET y TAC. En ocasiones, se deben a movimientos del paciente durante el periodo de adquisición de las exploraciones. La diferencia en el tiempo de duración de cada una y la diferente resolución espacial causan errores en el registro de las imágenes, lo que conduce a una mayor o menor corrección de las imágenes PET y aparición de áreas de aumento o disminución de actividad del radiotrazador, respectivamente. Con el fin de mantener al paciente lo más inmovilizado posible, se utilizan diferentes dispositivos de sujeción.

Otros son los artefactos por el movimiento de los órganos internos y del diafragma durante la respiración¹⁹. En la PET, este movimiento ocasiona un ligero borramiento de las siluetas de los órganos cercanos al diafragma^{20,21}. Se pueden producir pequeños errores en la localización y determinación del tamaño de lesiones hepáticas y/o esplénicas. Por ejemplo, puede que lesiones en la cúpula hepática se confundan con lesiones en la base pulmonar derecha. Otra posibilidad es la aparición de un área fría en la separación entre hígado/bazo y pulmones.

Por último, el artefacto por truncamiento (*CT truncation artifact*). Normalmente, dada la duración de los estudios PET, el paciente mantiene los brazos situados a lo largo del cuerpo. Esto es un problema para el estudio TAC porque el FOV axial suele ser sólo de 50 cm, por lo que, a menudo, parte de los brazos y hombros queda fuera del mismo, ocasionando el truncamiento, porque el algoritmo de reconstrucción de la TAC no tiene en cuenta la atenuación de rayos X debida a tejidos fuera de dicho FOV. Este artefacto aparece en las imágenes como unas finas líneas onduladas a lo largo del eje axial del paciente, que se observan fundamentalmente en los cortes sagitales, o como finas rayas horizontales, que sobre todo se ven en los cortes coronales¹². El truncamiento puede eliminarse levantando los brazos por encima de la cabeza. Se ha descrito que este artefacto es menor de lo esperado cuando se reconstruyen las imágenes mediante el procedimiento de iteración⁴.

1.8. Aplicaciones clínicas de la PET-TAC

En los procesos malignos, tanto el pronóstico como las opciones terapéuticas dependen del

estadio tumoral. En general, la mayoría de protocolos de estadificación de patologías tumorales incluye la realización de sucesivas pruebas diagnósticas, y la información procedente de éstas es fundamental para la planificación del tratamiento. La adecuada caracterización y localización de las lesiones primarias y metastásicas determinará el estadio tumoral, aunque lo fundamental es el impacto que dichas tecnologías puedan tener en el manejo de los pacientes.

La PET-TAC reúne las indicaciones clínicas propias de la PET, pero lo importante es el conjunto de ventajas añadidas que aporta por combinar una técnica de imagen anatómica y otra funcional.

En general, las indicaciones de la PET son las siguientes:

- Confirmar o descartar patología tumoral maligna: ante una lesión nueva o residual, la PET puede caracterizarla como benigna o maligna. Esto podría evitar la realización de biopsias y otras pruebas diagnósticas, invasivas en algunos casos. Además, la PET contribuye a diagnosticar procesos tumorales de forma precoz, antes de que se produzcan los cambios anatómicos necesarios para que los puedan detectar las técnicas de imagen morfológicas.
- Determinar la extensión tumoral, local y/o a distancia: por su capacidad para realizar estudios de cuerpo entero, permite descartar o confirmar otras lesiones malignas simultáneas al tumor primario, tanto ganglionares como en otros órganos, cuya existencia podría modificar el tratamiento.
- Detectar nuevas recurrencias tumorales, diferenciando entre procesos malignos y fibróticos o radionecrosis consecuencia de tratamientos radioterápicos o quirúrgicos previos, lo que contribuye de forma decisiva a la planificación terapéutica.
- Valorar la respuesta al tratamiento: los cambios metabólicos ocasionados por una respuesta adecuada a la quimioterapia se observan antes en las imágenes PET que en las de otros métodos diagnósticos, por lo que sirven como indicadores precoces de respuesta tumoral. La información que en este sentido proporciona la PET permitiría decidir la continuidad de determinados tratamientos o, por el contrario, su interrupción si el paciente no responde e inicio con diferentes fármacos, evitando la posible toxicidad de quimioterápicos no eficaces y el retraso en el comienzo de un tratamiento válido.

Indicaciones de la PET-TAC en función de la localización de tumor

Tumores de cabeza y cuello: La localización del tumor primario y la determinación precisa de su tamaño y extensión son factores básicos para el diagnóstico y el establecimiento de un correcto tratamiento, quirúrgico y/o radioterápico, en los tumores de cabeza y cuello²². La PET-TAC aumenta la exactitud diagnóstica en comparación a otras pruebas, tanto de la lesión inicial como de su extensión locorregional, incluyendo la posible invasión de estructuras cercanas y afectación metastásica a distancia²³. Además, permite caracterizar correctamente acúmulos de la FDG en esta zona de anatomía compleja²⁴⁻²⁶, donde este radiofármaco presenta patrones muy diversos de captación fisiológica. Por otro lado, la PET-TAC facilita la diferenciación entre recurrencia tumoral y cicatrices fibróticas secuelas de tratamientos previos²⁷.

En el estudio de Schöder y cols.²⁸ la PET-TAC mejoró la localización de un 63% de las lesiones identificadas con PET sola, fundamentalmente en aquellas áreas que habían recibido tratamiento, y disminuyó en un 53% el número de lesiones no concluyentes. La información adicional aportada por la PET-TAC supuso un cambio en el manejo de un 18% de los pacientes.

En más del 20% de pacientes con cáncer de cabeza y cuello se desarrolla un segundo tumor sincrónico o metacrónico, por lo que en la re-estadificación tumoral se hace imprescindible valorar la posible aparición de este segundo tumor, para lo que Goerres y cols.²² recomiendan el uso rutinario de PET-TAC.

Cáncer de pulmón no microcítico: La PET-TAC presenta una capacidad diagnóstica superior a la TAC y PET solas o con fusión «visual», lo que influye en el tratamiento de los pacientes²⁹⁻³¹. Esta técnica permite valorar si existe afectación de tejidos circundantes como la pleura, determinar la relación del tumor con posibles atelectasias, detectar afectación ganglionar mediastínica y metástasis a distancia extratorácicas²². La utilización de la PET-TAC como guía en la realización de mediastinoscopias quirúrgicas parece incrementar la precisión diagnóstica del procedimiento.

Con PET-TAC la planificación de los campos de RT es más exacta, por lo que la PET-TAC también podría ser una herramienta de gran valor en la planificación de la RT en el **cáncer microcítico de pulmón**³².

Cáncer de esófago: Para Bar y cols.³³, la PET-TAC parece superior a la PET y a la TAC solas, modificando el manejo de un 22% de los pacientes por mejorar la localización de las lesiones, servir de guía a la endoscopia para toma de biopsia y por hacer innecesarias otras técnicas de diagnóstico que se hubieran realizado si no se hubiera tenido la información aportada por la PET-TAC.

En tumores de abdomen y pelvis: Uno de los principales problemas en la interpretación de las imágenes PET en esta región es determinar con precisión la localización de las lesiones detectadas y diferenciar entre focos de captación de la FDG patológicos y variantes fisiológicas. Habitualmente se realiza TAC con contraste, ya que mejora la visualización del intestino y se diferencian con mayor nitidez las lesiones intestinales de las metástasis peritoneales u otras lesiones extraintestinales.

Garcinoma colorrectal recurrente o primario:

Un problema frecuente es la caracterización de lesiones en tejidos blandos que aparecen tras el tratamiento quirúrgico y/o radioterápico en espacio presacro o a lo largo de pared pélvica, para los cuales la TAC tiene baja especificidad (Sp). Cohade y cols.³⁴ describen un aumento de la exactitud diagnóstica del 78% de la PET al 89% de la PET-TAC. Lesiones de pequeño tamaño o con escasa actividad tumoral, así como los implantes peritoneales, se caracterizan con mayor exactitud con PET-TAC³⁵. Cuando hay sospecha de recurrencia, la PET-TAC puede utilizarse también para guiar la biopsia. Además, esta tecnología contribuye a diferenciar entre implantes hepáticos y lesiones en la superficie hepática³⁶. Es posible que pueda utilizarse la PET-TAC para la realización de «colonoscopias virtuales», lo que proporcionaría un aumento en la sensibilidad (Se) de la prueba, identificando los pólipos hipermetabólicos como los de mayor riesgo de degeneración tumoral³⁷.

Cáncer de páncreas: La PET-TAC permite detectar y localizar tanto el tumor primario como las metástasis. Esta técnica parece el mejor método diagnóstico en el espacio retroperitoneal dada su compleja anatomía y la existencia de estructuras que captan de forma fisiológica la FDG¹⁰. También sería de gran utilidad para guiar la realización de biopsias del área pancreática metabólicamente más activa³⁸.

Otras posibles indicaciones estudiadas son la detección de recurrencia y metástasis de **cáncer de ovario**^{39,40}, incluyendo la detección de implantes peritoneales en los que la TAC de-

bería ser de gran calidad diagnóstica⁴¹; estadificación y re-estadificación de **cáncer de útero**^{40,42} y de **cáncer de vejiga**, donde para la valoración de estos tumores es fundamental comenzar la exploración PET con la vejiga completamente vacía.

Linfomas⁴³: La PET-TAC resultaría de gran valor como guía para toma de biopsia en lesiones linfomatosas en las que se sospecha su transformación de bajo a alto grado de malignidad³⁷. También cuando coexisten linfoma y grasa «marrón» para realizar el diagnóstico diferencial, y en la estadificación inicial y tras tratamiento^{44,45}.

Melanomas: La PET-TAC ayuda a precisar la localización de aquellas lesiones detectadas en PET³⁷.

Tumores cerebrales: La realización de TAC con contraste iv contribuye a localizar con más precisión posibles recurrencias de tumores cerebrales, en comparación con los estudios PET sin TAC¹⁵ y en la planificación de la RT⁴⁶.

NPS: La PET-TAC añade información con respecto a la PET sola al precisar la localización de lesiones en pulmón o mediastino⁴⁷, y al valorar la posible invasión de la pared torácica^{48,49}.

Diferenciación entre lesiones óseas y lesiones en tejidos blandos adyacentes⁵⁰, que puede suponer un cambio sustancial en la estadificación de tumores como linfomas o cáncer de pulmón en los que la presencia de metástasis óseas indica un estadio IV o M1, respectivamente, además de ir asociadas a un peor pronóstico y, en muchas ocasiones, a la necesidad de cambio en el manejo de los pacientes. Igualmente, la PET-TAC presenta un papel fundamental en la diferenciación entre cambios post-tratamiento y recurrencia tumoral en partes blandas^{37,51}.

Otros tumores para los que se han hecho estudios con PET-TAC son el **cáncer de tiroides**⁵²⁻⁵⁴ y el **cáncer de mama**. En este último, esta tecnología tendría un papel en la re-estadificación⁵⁵ al localizar correctamente el 96% de las lesiones; también en la estadificación inicial, donde la PET-TAC alcanza una Se del 93,3%, una Sp del 90,9% y una PD del 100% para la detección del tumor primario y de 80, 90 y 86,7%, respectivamente, para detección de adenopatías axilares⁵⁶. Y, posiblemente, otro papel de la PET-TAC en estos tumores sería la detección de metástasis ganglionares en la cadena mamaria interna⁵⁷ y en la planificación de la RT.

II. Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es determinar la exactitud diagnóstica de la FDG-PET-TAC (bien sean dispositivos híbridos o técnicas de fusión) en diferentes procesos oncológicos, comparándola con la PET y la TAC solas y con otras tecnologías diagnósticas, si es posible. También, determinar la eficacia y efectividad clínica y recopilar datos respecto al manejo de los enfermos (evitación de otras pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas, cambios en el tratamiento, resultados del mismo, etc.), monitorización de la respuesta al tratamiento y planificación de la RT.

Para ello se realiza una Revisión Sistemática (RS) en un periodo de tiempo que va desde enero de 2004 hasta junio del mismo año, con el propósito de sumarizar la evidencia actual disponible de manera sistemática. También se identificarán lagunas en nuestro conocimiento mediante este procedimiento, ya que el hecho fundamental de una RS, comparada con una Revisión Narrativa Tradicional, es la evaluación de la calidad metodológica de toda la literatura médica disponible, que en nuestra RS fue identificada utilizando una amplia estrategia de búsqueda.

III. Material y métodos

Selección de los estudios (Criterios de inclusión-exclusión). Fuentes de los datos y estrategia de búsqueda. Evaluación de la calidad. Extracción de los datos.

III.1. Selección de los estudios

Se establecieron los criterios de inclusión-exclusión que aparecen en las tablas 1 y 2.

Tabla 1
Criterios de inclusión

Criterios de inclusión y de cribado de los estudios (<i>screening</i>)
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 examinados ≥ 12 .
Estudios que utilicen la tecnología PET-TAC (en forma híbrida o en forma de fusión).
Estudios que contengan resultados de eficacia y efectividad clínica, datos de manejo del enfermo (evitación de otras pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas, cambios en el tratamiento, resultados del mismo, etc.), monitorización de la respuesta al tratamiento y planificación de la radioterapia.

Tabla 2
Criterios de exclusión

Criterios de exclusión
Artículos duplicados o desfasados por estudios subsiguientes (al mismo nivel de jerarquía y con el mismo propósito) de la misma Institución.
Artículos que contengan insuficiente información para juzgar sobre la comparación entre casos y controles o que no informen sobre el protocolo del procedimiento seguido para realizar el estudio o análisis.
Estudios que no contemplen aspectos técnicos de la PET-TAC sin considerar los aspectos clínicos ⁵⁸ .
Estudios en animales.

III.2. Estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en MEDLINE, EMBASE, CANCELIT, SCISEARCH y otras bases de datos (Current Contents, Bases de Datos Cochrane y National Research Register, etc.) en noviembre-diciembre de 2003 sin ninguna restricción de lengua ni límites de fecha.

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada base de datos para poder encontrar los estudios primarios que utilizaran la tecnología PET-TAC con fines diagnósticos y que cumplieran los criterios de inclusión-exclusión ya explicitados.

Todas las búsquedas fueron realizadas utilizando palabras clave y, cuando fue apropiado, los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) oportunos. En MEDLINE se utilizaron los términos *Tomography, Emission-Computed, Tomography, X-Ray Computed, Tomography* y *Spiral Computed*. En EMBASE, *computed tomography scanner* y *positron emission tomography*, además de *computed-tomography-scanner, PET* y *CT*.

En las listas de referencia de los estudios identificados y de las revisiones relevantes se buscaron manualmente otros trabajos susceptibles de ser incluidos.

No se incluyeron en esta revisión datos no publicados ni *abstracts* de congresos.

Metodología seguida en la búsqueda

Los métodos para revisar el estado actual de conocimiento con vistas a la PET-TAC fueron los siguientes:

Búsqueda 1: Fueron escrutadas las bases de datos MEDLINE (PubMed), EMBASE, CANCELIT y SCISEARCH para ponernos al día y como material base de la RS.

Búsqueda 2: Librería Cochrane, búsquedas realizadas mediante meta-buscadores, por contacto con otros miembros de Agencias de Evaluación Sanitaria, resúmenes de revisiones de FDG-PET y FDG-PET-TAC que están sólo disponibles como literatura gris.

Búsqueda 3: Se realizó (11 de diciembre de 2003) una búsqueda más general de las bases de datos MEDLINE (PubMed), EMBASE, CANCELIT, SCISEARCH y Biosis Preview, para conseguir datos bibliométricos sobre FDG-PET-TAC y para localizar el mayor número de artículos posible.

Búsqueda 4: Finalmente, la Librería Cochrane se escrutó como se indica más abajo.

Los títulos y resúmenes de todas las referencias encontradas en estas búsquedas fueron analizados en detalle, y todos aquellos que estaban implicados primariamente en evaluar el papel clínico de la FDG-PET-TAC como una prueba diagnóstica en cáncer y en los ámbitos cardiológico y neurológico⁷ en cualquier condición clínica se presentan más abajo en detalle, en el capítulo de resultados.

Las estrategias de las búsquedas 1-4 se presentan en la tabla 3. Para más detalles, ver Anexo II (Estrategias de búsqueda). Otras fuentes de información detectadas fueron las Evaluaciones de Agencias de Evaluación Tecnológica, los registros electrónicos, literatura gris, lista de referencias de los artículos encontrados, informaciones personales, etc. En la tabla 4 se relacionan algunas de esas fuentes.

Tabla 3
Estrategias de búsqueda

Estrategia de búsqueda y palabras clave	Límites	Número de referencias
Búsqueda 1 PUBMED-MEDLINE, EMBASE, CANGERLIT (cancer.gov)		757, 45, 159
MEDLINE (26/11/03): #1: PET?CT, #2: PET NEXT CT, #3: PET NEAR CT, #4: positron emission tomography/ computed tomography scanner, #5: («Tomography, Emission-Computed» [MeSH] NEXT («Tomography, X-Ray Computed»[MeSH] OR «Tomography, Spiral Computed» [MeSH])), #6: #1 OR #4. CANCERLIT (25/11/03): se busca PET-CT, PET/CT y PET-TAC y se recuperan 18 referencias que no se computan por no referirse a PET-TAC. EMBASE (Pollution and Toxicology) (19/11/03): se utilizan PET-CT y CT-PET y se recuperan 35 referencias, y con la estrategia siguiente: (((positron emission tomography) in AB) OR ((PET in AB))) AND (((CT) in AB) OR ((computed tomography scanner) in AB))) con 10 referencias. Para más detalles, ver Anexo II.	Sin límite de fecha previa, hasta el 26/11/03	
Búsqueda 1 SCISEARCH (Dialog)		96
20/11/03. Se utilizó PET ADJ CT, con 96 referencias, otras palabras clave: PET/CT, PET-CT, PET-TAC y PET-TAC sin referencias.	Sólo año 2003, hasta el 20/11/03	
TOTAL		1.057
Búsqueda 2 Colaboración Cochrane, Current Controlled Trials (Meta-Register of Controlled Trials and International Standard Randomised Controlled Trials Number), National Research Register (NRR, NHS), Abstracts of Cochrane Reviews (The Cochrane Collaboration), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, NHS-EED, HTA, TRIP Database y SUMSearch.		21
Palabras clave: PET-CT y PET-TAC que también se utilizaron en la base de datos NRR (ver más abajo). En la TRIP Database se utilizó PET-CT sólo, en SUMSEARCH (Focus: NOFOCUS, ages: all, subjects: Human) PET-CT. Este motor de búsquedas realiza cuatro búsquedas en PubMed con el resultado de 21 referencias.	Sin límite de fecha previa, hasta el 11/12/03	
TOTAL		21
Búsqueda 3 PUBMED-MEDLINE, EMBASE, NCI, SCISEARCH, Biosis Prev AB		197, 0, 22, 104, 317
Palabras clave: «PET-CT» realizada con el meta-buscador del DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). La búsqueda en el NCI (National Cancer Institute) se realizó con las palabras clave: PET-CT, PET-TAC y PET-TC.	Sin límite de fecha previa, hasta el 11/12/03	
TOTAL		640
Búsqueda 4 Cochrane Library. Bases de datos: las ya indicadas en la búsqueda 2 más las siguientes: Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos, Bandolera, Informes de gestión clínica y sanitaria, Agencias Iberoamericanas de ETS, Kovacs, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), The Cochrane Databases of Methodology Reviews, The Cochrane Methodology Register (CMR).		1
Palabras clave: PET-CT y PET-TAC en la Cochrane Database of Systematic Reviews, la DARE, el Cochrane Controlled Trials Register y la Cochrane Review Methodology Database, la CMR y en el Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).	Sin límite de fecha previa, hasta el 11/12/03	
TOTAL		1
TOTAL GENERAL		1.719

Tabla 4
Fuentes de información

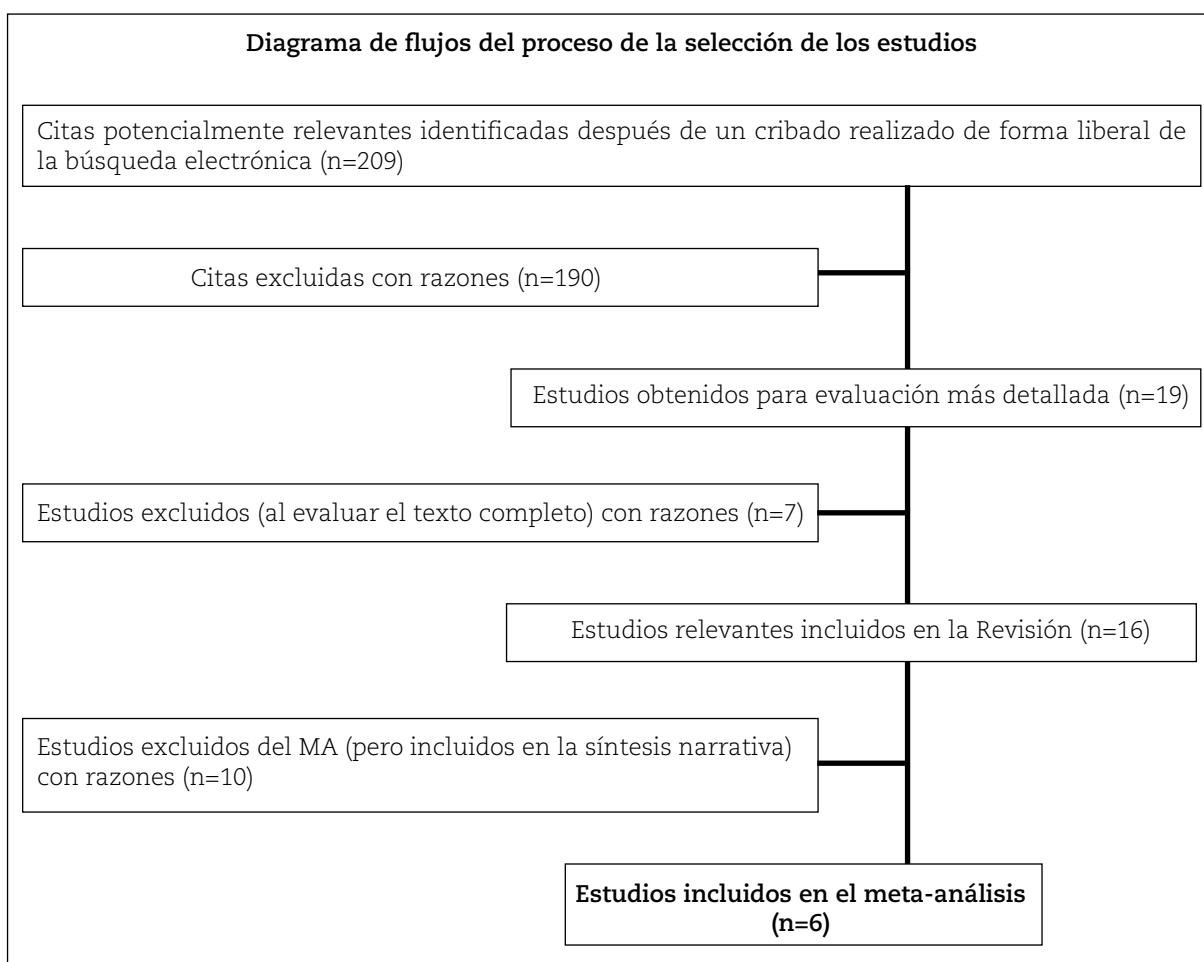
Fuentes de información	Número de referencias
<p>Registro Cochrane: 5 de diciembre de 2003, http://www.cochrane.es</p> <p>— The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) o Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados. 1</p> <p>— HTA Database (Health Technology Assessment) o Base de datos de Evaluación Tecnológica Sanitaria del NHS CRD (Centro de Investigación y Disseminación Británico, University of York). Se trata de resúmenes de informes hechos por la INAHTA y otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 0</p> <p>NHS EED Database (Base de datos de Evaluación Económica del Servicio Nacional de Salud Británico o National Health Service Economic Evaluation Database, que se encuentra en el NHS CRD británico). Se trata de resúmenes de informes sobre evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. 0</p> <p>Otros Registros Cochrane consultados: 0</p> <p>Abstracts of Cochrane Reviews</p> <p>The Cochrane Database of Systematic Reviews</p> <p>Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos</p> <p>Bandolera</p> <p>Informes de gestión clínica y sanitaria</p> <p>Agencias Iberoamericanas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</p> <p>Kovacs</p> <p>La Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas</p> <p>The Cochrane Database of Methodology Reviews</p> <p>The Cochrane Methodology Register</p> <p>About the Cochrane Collaboration</p>	
DARE (Database of Abstracts of Review of Effects)	0
Current Controlled Trials en el Meta-Register of Controlled Trials and International Standard Randomised Controlled Trials Number	0
<p>National Research Register del NHS británico (palabras clave PET-TAC y PET-CT). Incluye las siguientes bases de datos con dos modalidades cada una de proyectos en marcha y proyectos completados:</p> <p>NRR Records submitted by NHS Research Programmes</p> <p>NRR Records submitted by Research Centres: Primary Records</p> <p>NRR Records submitted by Research Centres: Complementary Records</p> <p>NRR Partially Filled Records</p> <p>MRC Clinical Trials Directory</p> <p>NHS CRD Register of Reviews</p> <p>Abstracts of Cochrane Reviews</p>	0
TRIP Database (palabra clave: PET-CT)	0
NCI (National Cancer Institute Database) con palabras clave: PET-CT, PET-TC y PET-TAC	22
<p>SUMSEARCH Database con palabra clave PET-CT (Focus: NOFOCUS, ages: all, subjects: Human).</p> <p>Incluye las siguientes bases de datos:</p> <p>Review/Editorials 0</p> <p>Practice Guidelines 0</p> <p>Systematic Reviews 0</p> <p>National Guideline Clearinghouse 0</p> <p>DARE (Cochrane abstracts) 0</p> <p>PubMed (possible systematic reviews) 0</p> <p>Original Research (PubMed (4 búsquedas)) 21</p> <p>Otra búsqueda posterior (16/12/03) nos dio 89 referencias en PubMed 89</p>	
TOTAL	133

III.3. Identificación y selección de los estudios

Uno de los investigadores (CAB) realizó un primer cribado de las referencias recuperadas en la búsqueda en función de si el título de las mismas se ajustaba a los criterios de in-

clusión previamente establecidos. Se eliminaron aquellas referencias cuyo título no correspondía a los objetivos del estudio y que no cumplieran los criterios de inclusión, además de descartar las duplicadas. Así, de un total inicial de 600 referencias, tras la exclusión de 391 (exclusión primaria) quedaron 209 preseleccionadas (inclusión primaria). Ver gráfico 1.

Gráfico 1
Selección de los estudios



Posteriormente, se procedió a la lectura del *abstract* de estos 209 artículos y se seleccionaron 19 artículos. La selección de estos artículos se realizó de forma independiente por dos investigadores (MRG y CAB), sin conocimiento de los artículos seleccionados por el otro. MRG seleccionó 16 artículos y CAB seleccionó 14. Índice kappa de 0,86 (EE: 0,025, con un IC al 95% de 0,807-0,906). Hubo 8 artículos seleccionados en los que no hubo concordancia entre ambos investigadores. Hubo concordancia en 11 artículos.

Las discrepancias (n=8) se resolvieron utilizando los artículos completos en una reunión entre los dos investigadores (MRG y CAB), llegándose por mutuo acuerdo a incluir uno y excluir los restantes 7 (exclusión secundaria), por lo que el número total de artículos incluidos de forma secundaria fue de 12.

Se obtuvieron a texto completo estos 12 artículos, y posteriormente también otros 4 artículos completos en los que en un principio hubo discrepancias, para su examen en pro-

fundidad, y que finalmente fueron incluidos (inclusión terciaria) en una reunión de consenso entre los dos investigadores (MRG y CAB).

En esta primera selección de artículos se incluyó el de Yao SZ⁵⁹, que no ha sido tenido en cuenta por la dificultad de traducción completa (lengua china) y por no habernos parecido de metodología adecuada. Los datos que muestra refieren una Se de la PET-TAC para detección de tumores hepáticos primarios (n=16) del 37,5% y una Se para detección de metástasis hepáticas (n=8) del 100%.

Posteriormente, tras su lectura completa se incluyó otro artículo⁶⁰ (n.º 17). Este artículo no se localizó en las primeras búsquedas, sino a partir de las listas de referencias de los artículos considerados, y fue incluido por cumplir los requisitos de inclusión y por su calidad (clasificado con un nivel de evidencia 2b y grado de recomendación B por ambos investigadores [MRG y CAB], de forma ciega e independiente).

Por lo tanto, fueron incluidos definitivamente 16 artículos.

En las tablas 23 y 24 (Anexo I) se aprecian las características generales de los artículos incluidos definitivamente, así como el nivel de evidencia alcanzado y el grado de recomendación. De los artículos excluidos se dan las referencias, detalles y motivos de rechazo en la tabla 31 (Anexo IV).

III.4. Evaluación metodológica de la calidad

La calidad metodológica de los estudios fue evaluada independientemente y a ciegas por los mismos dos revisores (MRG y CAB) utilizando la tabla o lista del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia británico (CEBM, Oxford, mayo de 2001), obtenido en la red, el día 13 de junio de 2003, en la dirección http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp (ver apartado III.6.1 y tabla 23 de Anexo I). Los niveles de evidencia y graduación de las recomendaciones se analizaron de forma independiente por los dos investigadores citados para cada artículo incluido definitivamente (total n=16) que tratara de la técnica PET-TAC (dispositivo híbrido) o bien de imágenes obtenidas mediante fusión por *software* de ambas técnicas⁶¹.

Hay que hacer constar que el artículo de Yao SZ⁵⁹ no se pudo obtener en aquel momento.

En el resto de artículos (n=15) se alcanzó un índice kappa de coincidencia para los niveles de evidencia del 0,2, con EE de 0,179 (IC 95% de -0,151 a 0,551). Las discrepancias (n=6) se resolvieron por consenso en una reunión en la que participaron los dos investigadores citados.

III.5. Extracción de los datos de los estudios

Un investigador y un colaborador (CAB y JPS) extrajeron de forma independiente los datos utilizando dos hojas estandarizadas (ver Anexo III) que fueron realizadas por los revisores en base a la experiencia de anteriores revisiones hechas y teniendo en cuenta las características específicas de los artículos incluidos. Además, se utilizó el modelo de hoja de extracción de datos del informe «Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD's Guidance for those Carrying Out or Commissioning Reviews», CRD Report n.º 4, 2.ª edición, realizado por Khalid S Khan y cols. del CRD (NHS Centre for Reviews and Dissemination, Universidad de York). <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>.

Los datos extraídos incluían características de los pacientes y del tipo de estudio (p. ej., número de casos, clase de estudio, indicaciones contempladas), el tipo de tumor, la modalidad de la intervención, la técnica empleada y características de la misma (si la TAC fue o no con contraste, modalidad de la corrección de la atenuación, datos del SUV, etc.). También, medidas de resultados, por lo menos la Se, la Sp, los valores predictivos (VPP y VPN) y la precisión diagnóstica (PD). Siempre que fue posible, se extrajeron los datos del cociente de probabilidad (CP) y de la Odds Ratio (OR) o cociente de desigualdad relativo o razón del producto cruzado. Finalmente, el tipo de tumor y localización y el porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC cambió el tratamiento. Los resultados fueron, cuando fue posible, analizados por subgrupos de pacientes. Las diferencias en cuanto a la extracción de datos se resolvieron en un encuentro de consenso.

Además, se extrajeron adicionalmente los siguientes datos utilizando la hoja de la CRD: a) información general con los rasgos identifi-

cadores de los estudios; b) información específica que incluía las características de la población y de la situación sanitaria, la calidad metodológica de los artículos incluidos, las intervenciones (fabricante, cronograma etc.), la descripción de la prueba de referencia (verificación parcial, verificación diferencial) y el cegamiento de los resultados; c) por último, se consideraron los resultados (complicaciones de la prueba, tasa de fallos del test, aceptabilidad del paciente) y datos sobre las tasas de enrolamiento, exclusiones y datos analizables con el tanto por ciento de los que completaron el seguimiento. Se finalizó realizando una tabla de 2X2 de los resultados, siempre que hubo datos disponibles.

III.6. Análisis

Cuando el cálculo de las características del estudio PET-TAC fue posible, se incluyó el estudio en el análisis cuantitativo. A causa de que 10 de los 16 estudios no suministraban suficientes datos que permitieran la agrega-

ción o *pooling* estadístico, no se estimó conveniente agregarlos en el meta-análisis (MA), pero, sin embargo, todos los estudios fueron analizados cualitativamente. Los análisis cuantitativo y cualitativo fueron complementarios.

III.6.1. Análisis cualitativo

El análisis cualitativo aumenta la fuerza de la evidencia. Fletcher y Sackett fueron los que primero generaron, hace veinte años, «niveles de evidencia» para dar rangos a la validez de la evidencia cuando trabajaban para la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Hemos utilizado el último marco analítico⁶² desarrollado por Bob Phillips y cols., del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia británico (CEBM, Oxford, mayo de 2001), obtenido en la red, el día 13 de junio de 2003, en http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp. Este marco se muestra en la tabla 5. Para los estudios incluidos, sólo los niveles de evidencia 2b, 3b y 4 fueron aplicables.

Tabla 5

Niveles de evidencia y grados de recomendación del NHS-CRD

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Requisitos de las pruebas diagnósticas
A (estudios consistentes de nivel 1)	1a	Revisiones Sistemáticas (RS) con homogeneidad* de estudios diagnósticos de nivel 1; Reglas de Decisión Clínica [†] (CDR) con estudios de nivel 1b de diferentes Centros Clínicos.
	1b	Estudio de Cohortes validado con buenos [‡] estándares de referencia; o CDR probado dentro de un Centro Clínico.
	1c	SpPins y SnNouts ^b absolutos [§] .
B (estudios consistentes de nivel 2 ó 3 o extrapolaciones de estudios de nivel 1)	2a	Revisiones Sistemáticas (RS) con homogeneidad* de estudios diagnósticos de nivel ≥ 2 .
	2b	Estudio preliminar ^{§§} de Cohortes con buenos [‡] estándares de referencia; CDR [†] tras derivación, o validado solamente sobre muestras divididas ^{§§§} o bases de datos.
	3a	Revisiones Sistemáticas (RS) con homogeneidad* de estudios diagnósticos de nivel 3b y de mejor nivel.
	3b	Estudio no-consecutivo; o sin habersele aplicado consistentemente los estándares de referencia.
C (estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 ó 3)	4	Estudio de casos y controles, estándar de referencia pobre o no independiente.
D (evidencia de nivel 5 o estudios problemáticos inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel)	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en la fisiología, estudios de investigación de referencia o «primeros principios».

* Entendemos por homogeneidad una RS que está libre de variaciones engorrosas (heterogeneidad) en las direcciones y grados de los resultados entre los estudios individuales. No todas las RS con heterogeneidad estadísticamente significativa tienen que ser engorrosas, y no toda heterogeneidad engorrosa tiene que ser estadísticamente significativa. Como se dice más adelante (notas), los estudios con heterogeneidad engorrosa deben ser marcados con un signo menos al final de su nivel designado. † CDR=Reglas de Decisión Clínica: Se trata de algoritmos o sistemas de puntuación que llevan a una estimación pronóstica o a una categoría diagnóstica. ‡ Los buenos estándares de referencia son independientes de la prueba, y aplicados con cegamiento o aplicados objetivamente a todos los pacientes. Los estándares de referencia pobres son aplicados al azar, pero aún de forma independiente de la prueba. La utilización de un estándar de referencia no independiente (donde la prueba está incluida en la «referencia», o donde el realizar la prueba afecta a dicha «referencia») implica un nivel 4. § Un SpPin absoluto es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado positivo da por hecho el diagnóstico. Un SnNout absoluto es un hallazgo diagnóstico cuya sensibilidad es tan alta que un resultado negativo excluye el diagnóstico. §§ Un estudio de validación prueba la calidad de un test diagnóstico específico, basándose en la evidencia previa. Un estudio preliminar reúne información y capta los datos (por ejemplo, utilizando un análisis de regresión) para encontrar qué factores son significantes. §§§ La validación por una muestra dividida se consigue reuniendo toda la información en una sola parte, después esto se divide artificialmente en muestras de «derivación» y de «validación».

Notas: Los usuarios pueden añadir un signo menos para denotar el nivel en el que el estudio analizado falla en suministrar una respuesta concluyente a causa de: 1) por un resultado único con un amplio IC (por ejemplo, un ARR en un ECC resulta no ser estadísticamente significativo pero cuyo IC no permite excluir un beneficio o perjuicio clínicamente importante), o 2) una Revisión Sistemática con heterogeneidad problemática pero estadísticamente significativa, o 3) tal evidencia no es concluyente y, por lo tanto, puede generar solamente recomendaciones de grado D.

III.6.2. Análisis cuantitativo (meta-análisis)

En cada estudio incluido en la RS se calcularon la Se, Sp, VPP, VPN, los cocientes de probabilidades y la exactitud diagnóstica, utilizando una tabla de 2X2. Los estudios que no presentaban datos con bastante detalle como para calcular la Se y la Sp fueron excluidos de la síntesis estadística. La Se y la Sp fueron agregadas al mismo tiempo. Se dieron los siguientes pasos:

1) En primer lugar se calculó para cada estudio la $OR = (Se / (1 - Se)) / ((1 - Sp) / Sp)$, que es una medida de la potencia discriminadora de la prueba⁶³.

La OR calcula la ratio de las posibilidades de un resultado positivo de la prueba en los pacientes y las posibilidades de un resultado positivo en los sanos. Una OR de 1 significa que la posibilidad de un resultado positivo en los grupos enfermos y sanos es la misma, y que la prueba no tiene poder ninguno discriminador. Cuando la OR es mayor que 1, las posibilidades de un resultado positivo en los enfermos son también mayores. La agregación de la OR se realizó tras transformación logarítmica ($\ln OR$)^{64,65}.

2) A continuación se exploró la heterogeneidad. Ésta puede ser motivada por variaciones en el umbral, por sesgos (falta de independencia en el test o en la prueba de referencia), por diferencia en las poblaciones estudiadas o por variaciones aleatorias. Se investigó el motivo para este evento utilizando la correlación de Spearman y se midió la extensión de tal correlación entre la Se y la Sp. Si el factor de correlación era mayor de 0,6, las diferencias entre los estudios podrían ser explicadas con más probabilidad por la diferencia entre los puntos de corte de una curva ROC sumaria (SROC). Si la correlación era más pequeña, la heterogeneidad debería ser explorada por el análisis de subgrupos basado en una hipótesis a priori⁶⁶.

3) Si la correlación era pobre, se miraba la heterogeneidad estadística de la Se y la Sp a lo largo de los estudios, que se comprobó mediante una prueba chi-cuadrado de independencia (prueba Q) con k-1 grados de libertad (k=número de estudios). Si la Se y la Sp eran homogéneas, entonces se realizaba la agregación directamente⁶⁶.

4) Si había suficiente homogeneidad entre los estudios, se realizaba entonces una estimación puntual sumaria^{66,67}.

5) Consideramos que si no había homogeneidad suficiente no se podrían agregar cuantitativamente los datos⁶⁶.

6) En los tres casos anteriores (correlación positiva por la prueba de Spearman, homogeneidad positiva por la prueba Q y falta de homogeneidad por esta misma prueba) se debe realizar un análisis de subgrupos, y si hay homogeneidad en cualquier subgrupo se dibujan los datos en una curva SROC⁶⁸.

7) Si no hubiera homogeneidad en los subgrupos no se podría realizar la agregación cuantitativa de los datos y solamente se ofrecería su síntesis cualitativa.

8) Al tratarse de una prueba diagnóstica se utilizaron los intervalos de confianza de los $\ln OR$ aji (logaritmo neperiano del OR ajustado para cada estudio) para el cálculo del $\ln OR$ ajw (sumario del logaritmo neperiano del OR ajustado).

9) Utilizamos la meta-regresión para evaluar la influencia de diferentes fuentes de variación sobre la exactitud diagnóstica. El año de publicación, el número de enfermos, la varianza del $\ln OR$ aji y el nivel de calidad metodológica se utilizaron como variables independientes en el análisis de meta-regresión univariado. Las estimaciones se presentaron con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%)⁶⁹.

10) Una línea de regresión se implementó como una curva SROC de los diferentes estudios incluidos con su Se (o tasa de verdaderos positivos) sobre el eje «y» y la 1-Sp (o tasa de falsos positivos) sobre el eje «x». Cada punto representa la tasa de verdaderos positivos/falsos positivos para un estudio dado. Los puntos a lo largo de la diagonal indican estudios que muestran pruebas diagnósticas no valorables (la tasa de verdaderos positivos iguala a la de falsos positivos, y la prueba no fue capaz de discriminar entre enfermos y sanos). Sin embargo, los puntos en la esquina superior izquierda indican estudios que muestran una exactitud diagnóstica más valorable (una tasa de verdaderos positivos que se aproxima a 1,0 y una tasa de falsos positivos que se aproxima a 0,0). La regresión multivariada no se realizó a causa del limitado número de estudios incluidos^{68,70-72}.

11) El análisis de subgrupos se planificó para la estadificación ganglionar en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) y para la re-estadificación sistémica. No se pudieron realizar más análisis de subgrupos por no existir datos suficientes en los estudios individuales que lo permitieran.

Se utilizaron distintos programas para el análisis, como el programa «epimeta» del CDC (Epidemiologic Program Office, versión 1.1) americano, el programa «Meta-disc» (versión

beta (1.0.9)) de la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal y, para la curva SROC, el programa «mt» del Dr. J. Lau, del New England Medical Center, entre otros.

IV. Resultados

IV.1. Análisis cualitativo

IV.1.1. Identificación y selección de los estudios

Como se ha indicado, tras cribar las bases de datos teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión (que se establecieron al principio, al confeccionar el protocolo de la RS) se obtuvieron, después de haber eliminado las referencias duplicadas en cada base de datos, 600 artículos. Posteriormente, tras eliminar las referencias duplicadas entre las bases de datos y aquellos artículos que no trataban estrictamente de la tecnología PET-TAC, quedaron 209 artículos. La selección de los artículos para ser incluidos (inclusión secundaria) fue realizada con los resúmenes (n=209) de forma independiente, y sin conocimiento de los artículos seleccionados por el otro, por dos investigadores (MRG y CAB). De estos 209 artículos se marcaron 19 en base a su título y resumen teniendo de nuevo en cuenta los criterios de inclusión/exclusión. Entonces se obtuvieron los artículos completos que se consideró podrían cumplir con los criterios de inclusión/exclusión, que fueron 16.

Las discrepancias, como se ha indicado, se resolvieron utilizando los artículos completos en una reunión entre los dos investigadores (MRG y CAB) que habían seleccionado las referencias a incluir, llegándose a un mutuo acuerdo. Por lo tanto, fueron incluidos definitivamente 16 artículos: Cohade³⁴, Ciernik³², Antoch³¹ (Antoch (Rad)), Yao⁵⁹, Bristow³⁹, Bar-Shalom³⁰, Picchio⁷³, Hany²⁶, Israel⁷⁴, Charron⁷⁵, Vansteenkiste⁷⁶, Wahl⁷⁷, Nishioka⁷⁸, Lardinois²⁹, Cohade⁴⁹, Vanuytsel⁷⁹.

Posteriormente se incluyó un nuevo artículo (Antoch (JAMA)⁶⁰) que sustituyó a uno de ellos⁵⁹ que, por sus características de calidad y estar en lengua china, no se estimó oportuno traducir y fue excluido (ver apartado IV.1.3).

En las tablas 23 y 24 (Anexo I) se aprecian las características generales de los artículos incluidos definitivamente y también el nivel de evidencia alcanzado, así como el grado de re-

comendación. En la tabla 25 (Anexo I) se describen los resultados con detalle. De los artículos excluidos se dan las referencias, detalles y motivos de rechazo en la tabla 31 (Anexo IV).

IV.1.2. Resultados bibliométricos: número de artículos por año

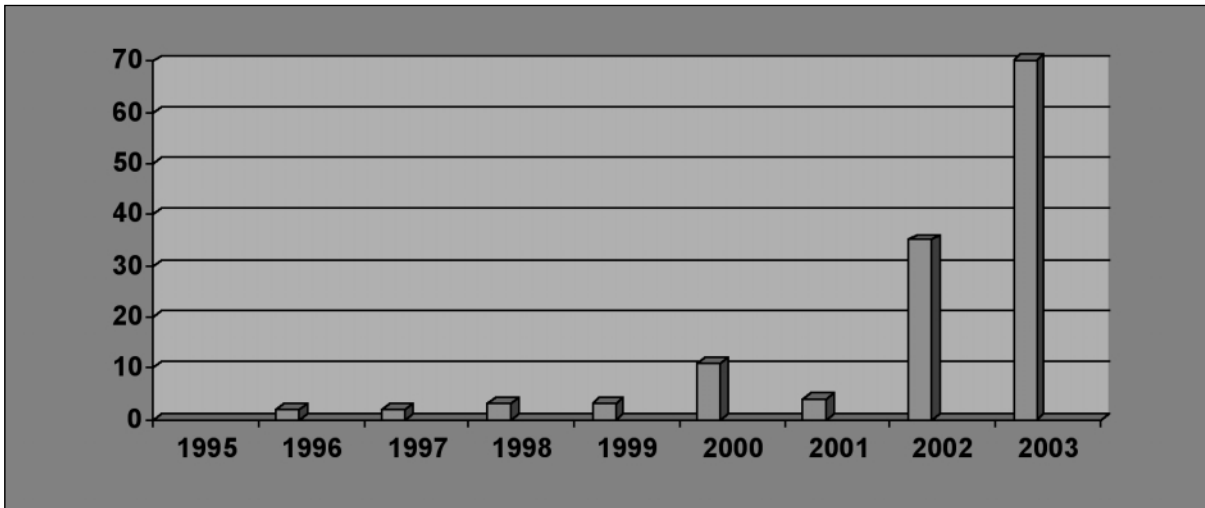
El gráfico 2 está basado en los resultados de la búsqueda 1 e indica cuántas publicaciones relacionadas con la PET-TAC se han ido incrementando en el periodo 1995-2003.

El Registro de Ensayos Controlados de la Colaboración Cochrane (búsqueda 4) sólo tenía una referencia a PET-TAC. Se escrutaron **411.854** artículos que, sumados a los 1.057 escrutados en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH y CANCERLIT, nos da un total de **412.911**. Como la búsqueda de SCISEARCH se limitó sólo al año 2003 hay que sumar 221 artículos de los otros años de la base SCISEARCH, más 197 artículos de la base de datos Biosis Prev AB obtenidos con el buscador DIMDI (Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information, <http://www.dimdi.de>), lo que nos da un total de **413.329** referencias escrutadas, a las que se pueden sumar 110.510 más de otras bases de datos y del National Research Register, lo que nos arroja un total final de al menos **523.839** referencias que se escrutaron en la búsqueda.

De las 600 referencias analizadas, aproximadamente 15 trataban explícitamente sobre la evaluación clínica del papel de la PET-TAC en una(s) condición(es) específica(s) oponiéndose a la evaluación de otra alternativa o intervención específica (ninguna era un ensayo clínico prospectivo controlado y aleatorio). Los restantes eran fundamentalmente trabajos sobre la efectividad técnica de la intervención, estudios de un caso, revisiones o trabajos de investigación.

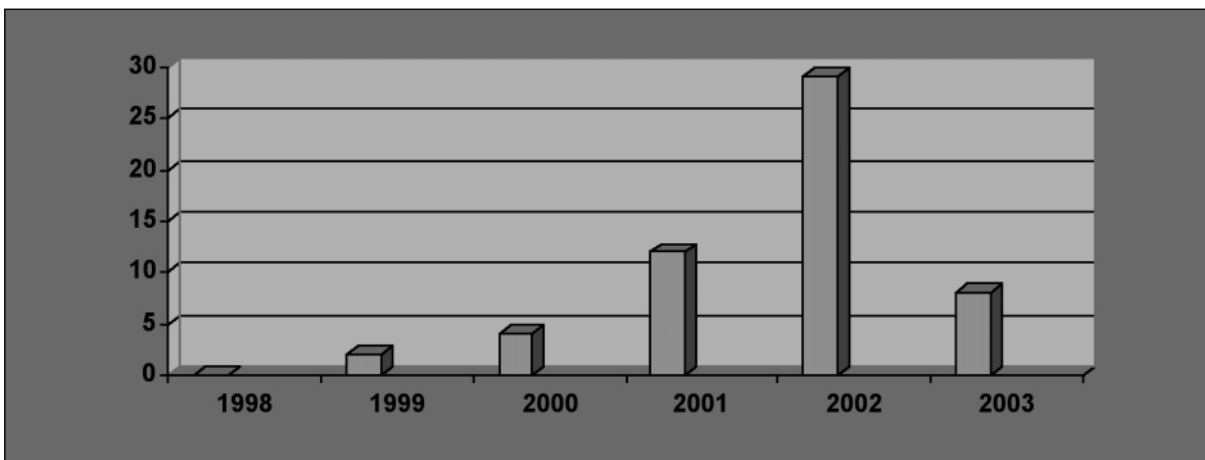
En el gráfico 3 la fuente de información ha sido SCISEARCH, obtenida a través del Science Citation Index, que comprende unas 3.700 revistas.

Gráfico 2
Estudio bibliométrico para PET-TAC



Fuente: MEDLINE.

Gráfico 3
Estudio bibliométrico para PET-TAC



Fuente: SCISEARCH.

IV.1.3. Análisis cualitativo y clasificación de la calidad de los estudios seleccionados

En los artículos seleccionados se analiza la utilidad de la PET-TAC en diferentes aspectos del manejo de los procesos oncológicos. En 3 de ellos (Ciernik³², Nishioka⁷⁸ y Vanuytsel⁷⁹) la prueba se emplea para planificar la RT, mientras que en los demás se estudia la capacidad diagnóstica de esta técnica en varios tumores. En 6 trabajos la estadificación del CPNM, en 2 (Bristow³⁹ y Picchio⁷³) pacientes con posible recurrencia de cáncer de ovario, en 1 (Cohade³⁴) el carcinoma colorrectal, en otro

(Nishioka⁷⁸) el cáncer de cabeza y cuello, y en los restantes se incluyen pacientes con diversos tumores.

Los estudios incluidos son prospectivos, salvo 4 retrospectivos; 10 basados en series de casos consecutivos, y no consecutivos los otros 6.

En 11 estudios se realiza PET-TAC en tomógrafo híbrido y se utiliza la TAC para realizar la corrección de la atenuación, salvo en el estudio de Vansteenkiste⁷⁶, en el que se emplean las imágenes PET corregidas con el estudio de transmisión PET, para determinar el valor añadido de la TAC en la interpretación de la

PET-TAC frente a la PET sola y no el impacto de la corrección por TAC. En los otros 5 estudios, la PET y TAC se obtienen por separado y las imágenes se fusionan posteriormente por *software*. En estos casos, las imágenes PET se corrigen con el *scan* de transmisión realizado con una fuente externa de Ge-68.

En 4 estudios se realizó la determinación del SUV en las imágenes PET; en los demás, la valoración de la PET sólo fue cualitativa.

Ninguno de los estudios seleccionados incluía un grupo control claramente identificado, diferente del grupo de pacientes oncológicos. Esto es habitual en los trabajos realizados con PET y con PET-TAC porque se trata de pruebas diagnósticas en las que se emplea ¹⁸F-FDG y no resulta ético administrar dosis radiactivas a sujetos que no requieren la exploración. Por ello, en estos estudios se emplea el denominado grupo de control interno, constituido por aquellos pacientes en los que se descarta patología: los verdaderos negativos.

En los trabajos de Nishioka⁷⁸ y Ciernik³² sólo se incluyen enfermos pues el objetivo en ambos es valorar la utilidad de la PET-TAC en la planificación de la RT. Igualmente, en el de Cohade⁴⁹ sólo se seleccionan pacientes con patología confirmada pues se pretende comparar la exactitud espacial de la PET y TAC. En los de Vanuytsel⁷⁹, Picchio⁷³, Israel⁷⁴, Charron⁷⁵, Cohade³⁴ y Bar-Shalom³⁰ los resultados sólo se indican para lesiones y no por pacientes, por lo que no es posible identificar el número de controles; en el trabajo de Wahl⁷⁷, 4 pacientes no presentan tumor maligno y 16 no presentan afectación mediastínica (estos pacientes son los casos que se toman como controles internos).

Las pruebas de referencia empleadas son la anatomía patológica (AP) de muestras tomadas en biopsias o cirugías y/o el seguimiento clínico, ambos aceptados como buenos test de referencia para la evaluación de pruebas diagnósticas. El estudio histológico permite confirmar o descartar el origen (neoplásico, inflamatorio, benigno, fibrótico, etc.) de las lesiones detectadas con PET-TAC y con las demás técnicas de imagen utilizadas (TAC, RM, etc.). El seguimiento clínico, incluyendo exploración física y/o pruebas diagnósticas de imagen, debe prolongarse durante un mínimo plazo de tiempo para aceptarlo como estándar diagnóstico. En estos estudios se dispone AP de todos los pacientes en 5 trabajos (Bristow³⁹, Vansteenkiste⁷⁶, Vanuytsel⁷⁹,

Wahl⁷⁷ y Picchio⁷³); AP y seguimiento clínico y/o radiológico en 6; en los de Nishioka^{49,78}, Cohade⁴⁹ y Ciernik^{32,49} la PET se compara exclusivamente con la TAC o la RM; y en los estudios de Bar-Shalom³⁰ y Charron⁷⁵ hay dudas sobre cuál es el estándar de referencia que se utiliza.

No se ha interpretado la PET-TAC a ciegas del resultado del test de referencia en tres estudios (Nishioka⁷⁸, Cohade⁴⁹ y Vanuytsel⁷⁹) y la interpretación del estándar diagnóstico no se realiza a ciegas en 8 estudios. Esto puede determinar que los resultados queden afectados por esta falta de enmascaramiento⁸⁰.

Clasificación de la calidad

Nueve trabajos tuvieron un nivel de evidencia 2b, lo que implica una comparación independiente y ciega, todos los cuales habían pasado por la prueba diagnóstica y el estándar de referencia. El estudio de Picchio⁷³ tenía un nivel de evidencia 3b, que se corresponde con un grado de recomendación razonable B, al igual que los estudios de nivel 2b. Seis de los 16 estudios tuvieron un nivel de evidencia 4, indicando que la prueba de referencia no se había aplicado independientemente o que no se había hecho de forma ciega, o bien que no se utiliza un estándar de referencia adecuado, lo que se corresponde con un bajo grado de recomendación (grado C). Los datos se muestran en la tabla 23 (Anexo I).

IV.1.4. Detalles y motivo de exclusión de los estudios excluidos

En la tabla 31 (Anexo IV) se pueden ver las características de los estudios excluidos y el motivo de su exclusión.

IV.1.5. Análisis cualitativo metodológico de los estudios incluidos para el meta-análisis

A continuación se muestra una serie de apartados en forma de escala de valoración o *check-list* (tablas 6 y 7) utilizados en nuestra Revisión, tomada del Grupo de Trabajo Cochrane sobre métodos en Revisiones Sistemáticas de pruebas de cribado y diagnósticas: Métodos Recomendados, <http://som.flinders.edu.au/cochrane/>.

Tabla 6

Check-list para valorar la calidad de los estudios

<p>A. CRITERIOS PARA LA VALIDEZ DEL ESTUDIO: TODOS LOS ESTUDIOS</p> <p>a. ¿Fue la prueba comparada con un estándar de referencia válido? Categorizar los estudios por el tipo de estándar de referencia utilizado.</p> <p>b. ¿Fueron la prueba y el estándar de referencia medidos independientemente (con cegamiento) uno de otro? Existen las categorías siguientes:</p> <p>b.1. La prueba medida independientemente del estándar de referencia y el estándar de referencia medido independientemente de la prueba (MÁS VÁLIDA).</p> <p>b.2. La prueba medida independientemente del estándar de referencia pero no viceversa.</p> <p>b.3. El estándar de referencia medido independientemente de la prueba pero no viceversa.</p> <p>b.4. La prueba y el estándar de referencia no medidos independientemente uno de otro (MENOS VÁLIDA).</p> <p>c. ¿Se hizo la selección de los pacientes que fueron evaluados por la prueba de referencia con independencia de los resultados de la prueba? (al objeto de evitar el sesgo de verificación)</p> <p>d. ¿Se midió la prueba independientemente de toda otra información clínica?</p> <p>e. ¿Se midió la prueba de referencia antes de que comenzara cualquier intervención con conocimiento de los resultados de la prueba? (al objeto de evitar la paradoja de tratamiento)</p> <p>B. CRITERIOS ADICIONALES DE VALIDEZ PARA ESTUDIOS QUE COMPARAN PRUEBAS</p> <p>f. ¿Se compararon las pruebas dentro de un diseño válido? Las posibles categorías son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas las pruebas se hicieron independientemente (es decir, ciego a los resultados de otras pruebas) en cada persona (SITUACIÓN MÁS VÁLIDA). • Las distintas pruebas se hicieron en individuos asignados al azar. • Todas las pruebas se realizaron en cada una de las personas pero no se evaluaron de forma independiente. • Las distintas pruebas se realizaron en distintas personas, no asignadas al azar (SITUACIÓN MENOS VÁLIDA). <p>C. CRITERIOS RELEVANTES RESPECTO A LA APLICABILIDAD DE LOS ESTUDIOS</p> <p>C.1. El problema clínico</p> <p>a. Espectro suficiente de la enfermedad (por ejemplo, distribución de la estadificación del cáncer en aquellos que han sido categorizados como «enfermos» por la prueba de referencia).</p> <p>b. Espectro suficiente de los no enfermos (por ejemplo, <i>case-mix</i> en aquellos categorizados como «no-enfermos» por el estándar de referencia).</p> <p>c. Situación (atención primaria, cuidados terciarios, pacientes ambulatorios, pacientes ingresados, etc.).</p> <p>d. Duración de la enfermedad antes de la prueba de interés.</p> <p>e. Filtro previo de la prueba/del estándar de referencia, es decir, con qué información clínica (incluyendo pruebas previas) está siendo evaluada la prueba de interés.</p> <p>f. Co-morbilidad.</p> <p>g. Información demográfica: edad, sexo u otras variables que puedan actuar como aproximaciones (o <i>proxys</i>) para las anteriores.</p> <p>C.2. La prueba</p> <p>h. Categorizar cómo se realizó la prueba; por ejemplo, tipos de métodos bioquímicos.</p> <p>i. Especificar el umbral explícito utilizado.</p> <p>j. Porcentaje de excluidos a causa de que la prueba fuera irrealizable o el resultado fuera indeterminado.</p> <p>k. Reproducibilidad de la prueba.</p> <p>D. MEDIDAS INDIRECTAS DE CALIDAD Y APLICABILIDAD</p> <p>a. Año del estudio (o publicación).</p> <p>b. Prevalencia de la enfermedad.</p> <p>c. Tamaño de la muestra.</p> <p>d. Diseño del estudio prospectivo o retrospectivo.</p> <p>e. Publicado como artículo o resumen.</p>
--

IV.1.6.1. Criterios de validez interna

Los criterios de validez interna (apartados A y B de la tabla 6) se utilizaron para identificar las limitaciones metodológicas de los estudios en detalle. Todos los estudios incluidos en el MA presentaban una prueba de referencia válida, bien la AP o el seguimiento clínico. En los trabajos de Vansteenkiste⁷⁶, Antoch (Rad)³¹ y Bristow³⁹ a todos los pacientes se les realiza cirugía o mediastinoscopia tras la PET-TAC, pero en los tres restantes existe cierto sesgo de verificación pues no se realizó cirugía ni toma de biopsia si la PET-TAC era negativa para malignidad o si demostraba un proceso no susceptible de tratamiento quirúrgico (por ejemplo, diseminación metastásica múltiple). En estos casos, y por motivos éticos, se recurre al seguimiento como test de referencia. En todos los casos en que el estándar de referencia fue la AP procedente de muestra quirúrgica, ésta y la PET-TAC se analizaron de forma ciega e independiente.

Se han incluido en el MA estudios prospectivos de series de casos consecutivos, salvo en los estudios de Vansteenkiste⁷⁶ y Antoch (Rad)³¹, en los que la selección no fue consecutiva.

IV.1.6.2. Criterios de validez externa

Los criterios de validez externa (apartados C y D de la tabla 6) se utilizaron solamente para propósitos descriptivos. Estos criterios son relevantes para la aplicabilidad (generalización) de los resultados.

a) Respecto al problema clínico (apartado C1): Es aconsejable que haya un número similar de pacientes con y sin la patología de interés, aunque esto no se da en tres estudios: en los de Hany²⁶ y Bristow³⁹ hay un espectro

insuficiente de controles; en el de Antoch (Rad)³¹, de pacientes (ítems C.1.a y C.1.b).

Todos ellos se han desarrollado en hospitales terciarios (ítem C.1.c). En ninguno de los artículos se especifica si los pacientes están o no ingresados en el momento del estudio.

En todos se analiza la utilidad diagnóstica de la PET-TAC para la estadificación inicial de tumores, menos en el de Bristow³⁹. En éste y en los de Hany²⁶ y Antoch (JAMA)⁶⁰ se incluyen pacientes para re-estadificación tumoral. Sólo se especifica claramente el tiempo transcurrido desde la enfermedad inicial y la recurrencia en el de Bristow³⁹ (al menos 6 meses) (ítem C.1.d).

La PET no fue evaluada independientemente de la información clínica disponible, incluyendo los resultados de otras pruebas de imagen previas (ítem C.1.e). En ninguno se indican posibles patologías u otros factores que puedan interferir en el resultado de la prueba (ítem C.1.f).

b) Respecto a la prueba que se analiza o prueba index (apartado C2): Estos criterios atañen a la aplicación de la exploración PET-TAC. En todos los estudios, la prueba index (PET-TAC) fue descrita con suficiente detalle (ítem C.2.h.) como para reproducirla, definiendo (salvo en el estudio de Lardinois²⁹) lo que es un resultado positivo con las prueba PET-TAC, TAC y RM (ítem C.2.i). Se especifica con detalle los pacientes que fueron excluidos (ítem C.2.j) en todos los trabajos.

c) Medidas indirectas de calidad y aplicabilidad (apartado D): En todos los estudios incluidos en el MA, el tamaño muestral (ítem D.1.c) y el diseño (ítem D.1.d) son adecuados. Sólo se han seleccionado trabajos publicados como artículos originales en revistas con revisores por pares. Uno en 1998, otro en el 2002 y el resto en el 2003.

Tabla 7

Criterios de la Colaboración Cochrane aplicados a los estudios incluidos en el MA

Check-list Cochrane	Estudios incluidos en el meta-análisis					
	Vansteenkiste ⁷⁶	Hany ²⁶	Antoch (Rad) ³¹	Antoch (JAMA) ⁶⁰	Bristow ³⁹	Lardinois ²⁹
A. CRITERIOS PARA LA VALIDEZ DEL ESTUDIO: TODOS LOS ESTUDIOS						
a. ¿Fue la prueba comparada con un estándar de referencia válido? Categorizar los estudios por el tipo de estándar de referencia utilizado	Sí (a todos los pacientes se les realiza mediastinoscopia: prueba de referencia = histología)	Sí (AP y/o seguimiento)	Sí (AP de mediastinoscopia y/o cirugía)	Sí (AP y seguimiento; estadif. T con AP en 46, N en 43 y M en 14)	Sí (en todas, confirmación histológica de muestra de cirugía)	Sí (confirmación de afectación torácica con AP en 40 pacientes)
b. ¿Fueron la prueba y el estándar de referencia medidos independientemente (con cegamiento) uno de otro?	Sí (b1)	Sí (b2)	Sí (b2)	Sí (b2)	Sí (b1)	Sí (b2)
c. ¿Se hizo la selección de los pacientes que fueron evaluados por la prueba de referencia con independencia de los resultados de la prueba? (al objeto de evitar el sesgo de verificación)	Sí	Sí, salvo en 5*	Sí	No*	Sí	No*
d. ¿Se midió la prueba independientemente de toda otra información clínica?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
e. ¿Se midió la prueba de referencia antes de que comenzara cualquier intervención con conocimiento de los resultados de la prueba? (al objeto de evitar la paradoja de tratamiento)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
B. CRITERIOS ADICIONALES DE VALIDEZ PARA ESTUDIOS QUE COMPARAN PRUEBAS						
¿Se compararon las pruebas dentro de un diseño válido?	Sí (prospectivo, casos no consecutivos)	Sí (prospectivo, casos consecutivos)	Sí (prospectivo, casos no consecutivos)	Sí (prospectivo, casos consecutivos)	Sí (prospectivo, casos consecutivos)	Sí (prospectivo, casos consecutivos)

Tabla 7 (continuación)

Check-list Cochrane	Estudios incluidos en el meta-análisis					
	Vansteenkiste ⁷⁶	Hany ²⁶	Antoch (Rad) ³¹	Antoch (JAMA) ⁶⁰	Bristow ³⁹	Lardinois ²⁹
C. CRITERIOS RELEVANTES RESPECTO A LA APLICABILIDAD DE LOS ESTUDIOS						
C.1. El problema clínico						
a. Espectro suficiente de la enfermedad (por ejemplo, distribución de la estadificación del cáncer en aquellos que han sido categorizados como «enfermos» por la prueba de referencia)	Sí (37 enfermos de 56)	Sí (50 enfermos de 53)	No (9 enfermos de 27)	Sí (40 enfermos de 98)	Sí (18 enfermos de 22)	Sí (25 enfermos de 37)
b. Espectro suficiente de los no enfermos (por ejemplo, <i>case-mix</i> en aquellos categorizados como «no-enfermos» por el estándar de referencia)	Sí (19 no enfermos de 56)	No (3 no enfermos de 53)	Sí (18 no enfermos de 27)	Sí (58 no enfermos de 98)	No (4 enfermos de 22)	Sí (12 no enfermos de 37)
c. Situación (atención primaria, cuidados terciarios, pacientes ambulatorios, pacientes ingresados, etc.)	Hospital terciario. Bélgica	Hospital terciario. Suiza	Hospital terciario. Alemania	Hospital terciario. Alemania	Hospital terciario. EE.UU.	Hospital terciario. Suiza
d. Duración de la enfermedad antes de la prueba de interés.	Prueba para estadificación inicial	No se especifica, en los 23 casos de re-estadificación	Prueba para estadificación inicial en 19 y valoración tras QT neoadyuvante en 8 pacientes	Prueba para estadificación inicial en 82 pacientes. No se especifica, en los 16 casos de re-estadificación	Han transcurrido al menos 6 meses desde intervención quirúrgica del tumor ovárico primario	Prueba para estadificación inicial
e. Filtro previo de la prueba/del estándar de referencia, es decir, con qué información clínica (incluyendo pruebas previas) está siendo evaluada la prueba de interés	Todos los pacientes tienen adenopatías mediastínicas en TAC o sospecha clínica de afectación ganglionar locorregional	Sospecha clínica o histológica de tumor o de recurrencia	Tumor primario de pulmón o precirugía tras QT neoadyuvante	Confirmación histológica de tumor primario en todos y/o sospecha de recurrencia	Incremento del CA 125 y TAC negativo o no concluyente para recurrencia	Sospecha o confirmación de cáncer de pulmón. Examen físico, broncoscopia, analítica, TAC con contraste de tórax y abdomen

Tabla 7 (continuación)

Check-list Cochrane	Estudios incluidos en el meta-análisis					
	Vansteenkiste ⁷⁶	Hany ²⁶	Antoch (Rad) ³¹	Antoch (JAMA) ⁶⁰	Bristow ³⁹	Lardinois ²⁹
f. Co-morbilidad	No se especifica. No se incluyen pacientes con ciertas co-morbilidades	No se especifica	No se especifica	No se especifica	No se especifica	No se especifica
g. Información demográfica: edad, sexo u otras variables que puedan actuar como aproximaciones (o proxys) para las anteriores	55 pacientes reclutados entre nov. 96 y nov. 97. Edad media 62 (33-75 años). No se especifican sexo ni otras variables	53 pacientes (35 H, 18 M) reclutados entre marzo y mayo 01. Edad media 61 (39-84 años). No se especifican otras variables	27 pacientes (23 H, edad media 57; y 4 M, edad media 48). No se especifican otras variables	115 pacientes reclutados entre dic. 01 y oct. 02. 98 incluidos (63 H y 35 M). Edad media 58 (27-94 años)	28 pacientes reclutadas entre jul. 01 y ago. 02. Edad media 55 (40-77 años)	50 pacientes reclutados entre jul. 01 y feb. 02. 49 incluidos (28 H, 21 M). Edad media 62 (46-81 años)
C.2. La prueba						
h. Describir cómo se realizó la prueba; p. ej.: tipos de métodos bioquímicos	PET: CTI Siemens 931/08/12, con corrección por decay y de la atenuación. TAC helicoidal de alta resolución GE con contraste. Fusión por software	PET-TAC (Discovery LS). Cuatro TAC a cada paciente, de 10, 40, 80 y 120 mA (dosis total efectiva de 10,4 mS)	PET-TAC (Biograph System). PET con corrección por dispersión y de la atenuación con TAC. TAC con contrastes oral e iv	PET-TAC (Biograph System). PET con corrección por dispersión y de la atenuación con TAC. TAC con contraste iodado iv. RM de cuerpo entero (1,5-T Sonata System) con contraste iv	PET-TAC (Discovery LS). TAC con contraste oral salvo en 5 casos	PET-TAC (Discovery LS). PET con corrección por atenuación con TAC. TAC sin contraste

Tabla 7 (continuación)

Check-list Cochrane	Estudios incluidos en el meta-análisis					
	Vansteenkiste ⁷⁶	Hany ²⁶	Antoch (Rad) ³¹	Antoch (JAMA) ⁶⁰	Bristow ³⁹	Lardinois ²⁹
i. Especificar el umbral explícito utilizado	PET: escala visual de 1 a 5 según el grado de captación de la FDG. TAC: adenopatía metastásica si diámetro $\geq 1,5$ cm	«Lesión»: cualquier foco de FDG que supere claramente la captación hepática fisiológica. Escala visual de 1 a 5 según el grado de captación de la FDG	Malignidad si aumento de captación de FDG por encima de la del tejido circundante o si SUV $>2,5$	PET: malignidad si aumento de captación de FDG por encima de la del tejido circundante o si SUV $>2,5$. RM: maligno si determinado tamaño o si necrosis central ganglionar	PET patológico si lesiones con actividad superior a la normal o fisiológica. CA 125 patológico >35 U/ml	No se especifica
j. Porcentaje de excluidos a causa de que la prueba fuera irrealizable o el resultado fuera indeterminado	No se excluye ningún paciente	No se excluye ningún paciente	No se excluye ningún paciente	8 por alergia a contrastes, 9 por contraindicaciones a la RM, 17 por no cumplir los criterios de inclusión	Se excluyen 6 pacientes que rechazaron cirugía (4 por PET-TAC negativa, 1 por PET-TAC positiva y 1 por deterioro físico)	Se excluye 1 paciente por linfoma asociado
k. Reproducibilidad de la prueba	Sí (se detalla la metodología)	Sí (se detalla la metodología)	Sí (se detalla la metodología)	Sí (se detalla la metodología)	Sí (se detalla la metodología)	Sí (se detalla la metodología, salvo criterio de interpretación de la prueba)

Tabla 7 (continuación)

Check-list Cochrane	Estudios incluidos en el meta-análisis					
	Vansteenkiste ⁷⁶	Hany ²⁶	Antoch (Rad) ³¹	Antoch (JAMA) ⁶⁰	Bristow ³⁹	Lardinois ²⁹
D. MEDIDAS INDIRECTAS DE CALIDAD Y APLICABILIDAD						
Año del estudio (o publicación)	1998	2002	2003	2003	2003	2003
Prevalencia de la enfermedad	66,1%	55%	33,3%	40%	81,8%	67,6%
Tamaño de la muestra	56	53	27	98	22	49
Diseño del estudio prospectivo o retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo
Publicado como artículo o resumen	Como artículo	Como artículo	Como artículo	Como artículo	Como artículo	Como artículo

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 pacientes.

* Por motivos éticos, no se puede aplicar el test de referencia (estudio histopatológico a partir de muestras de biopsia o de cirugía) a los pacientes en los que las pruebas diagnósticas, incluyendo la de estudio, no permitan detectar ninguna lesión. Tampoco sería ético obtener muestras de varias lesiones en pacientes con varias o múltiples lesiones cuando ya se haya analizado anatomopatológicamente una de ellas y se haya confirmado malignidad.

IV.2. Síntesis de los estudios (análisis cuantitativo)

Se han seleccionado 6 estudios para realizar el MA. Por subgrupos se meta-analizó la capacidad diagnóstica de la PET-TAC en la estadificación ganglionar del CPNM antes de comenzar el tratamiento o tras QT neoadyuvante (estadificación inicial ganglionar), a partir de 3 artículos (Vansteenkiste⁷⁶, Antoch (Rad)³¹ y Lardinois²⁹).

Por otro lado, se realizó un MA de 5 artículos sobre la eficacia diagnóstica de esta técnica en la estadificación tumoral local (o regional) y/o a distancia. Este MA incluyó dos estudios utilizados en el MA anterior que, como se dijo, valoran la PET en estadificación ganglionar del CPNM, y otro artículo (Bristow³⁹) en el que se aplica la PET-TAC para detectar recurrencia local y/o metastá-

sica de cáncer de ovario previamente tratado, y otros dos (Hany²⁶ y Antoch (JAMA)⁶⁰) en los que se presentan los resultados de la PET-TAC tanto en estadificación inicial como en re-estadificación tumoral.

En ambos casos se toma como unidad de estudio el paciente y no las lesiones.

Para cada estudio se calculan los parámetros diagnósticos de la PET-TAC (Se, Sp, PD, CP y OR, con sus correspondientes IC, así como el IC para el OR ajustado (OR aj)). Ver tabla 8. En los MA de estudios diagnósticos es conveniente incluir este tipo de OR para evitar el sesgo que puede introducir la existencia de subgrupos en los trabajos. Por ello, en los estudios observacionales los estimadores de efecto deben ajustarse para evitar posibles sesgos de confusión por desigualdades en la prevalencia de variables pronósticas entre los grupos comparados^{64,81}. Los 6 estudios (37,5% del total de estudios incluidos en esta revisión) suministraron suficientes datos para calcular las características de la prueba que se investiga y se agregaron estadísticamente.

Tabla 8
Características de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa

Estudio	Año	Pctes	Contr	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)	IC 95% del OR aj
Vansteenkiste ⁷⁶	1998	37	19	0,81 (0,66-0,91)	0,79 (0,54-0,94)	16,07 (4,06-63,63)	(4,1-63,43)
Hany ²⁶	2002	50	3	0,96 (0,86-0,99)	0,33 (0,01-0,91)	12 (0,74-194,64)	(0,74-194,64)
Antoch (JAMA) ⁶⁰	2003	40	58	0,93 (0,80-0,98)	0,95 (0,86-0,99)	226,11 (43,26-1181,73)	(43,26-1181,73)
Bristow ³⁹	2003	18	4	0,83 (0,59 -0,96)	0,75 (0,19-0,99)	15 (1,14-198,05)	(1,13-198,34)
Antoch (Rad) ³¹	2003	9	18	0,89 (0,52-0,99)	0,94 (0,73-0,99)	136 (7,51-2462,91)	(7,46-2465,13)
Lardinois ²⁹	2003	25	12	0,88 (0,69-0,98)	0,75 (0,43-0,95)	22 (3,72-130,24)	(3,78-130,3)

Se=sensibilidad; Sp=especificidad; OR=Odds Ratio o cociente de desigualdad relativa o producto cruzado; OR aj=OR ajustado; IC=intervalo de confianza.

IV.2.1. Control de sesgos de publicación

Se realizaron varios gráficos de embudo (*funnel plots*) para controlar el sesgo de publicación (ver gráfico 4). En estos gráficos se compara la precisión de los i-estudios (eje de ordenadas) con el ln OR, y el error estándar (EE) igualmente con el ln OR.

Correspondiente al subgrupo de re-estadificación tumoral, en el gráfico de precisión contra ln OR se observa un estudio fuera del embudo (en el límite superior izquierdo del gráfico), lo que indica alta precisión y alto valor del ln OR. Por otro lado, en el gráfico del EE contra el

ln OR aparece igualmente el mismo estudio fuera del embudo al estar en el límite inferior izquierdo del gráfico (EE muy bajo y valor alto del ln OR).

En el subgrupo de estadificación ganglionar pulmonar, los 3 estudios se encuentran bastante bien delimitados por el embudo indicando poca dispersión.

En las tablas 9 y 10 se dan los datos que se utilizaron para realizar estos gráficos de embudo, separados para los estudios de re-estadificación tumoral (n=5) y para los de estadificación ganglionar en CPNM (n=3).

Gráfico 4
Gráficos de embudo

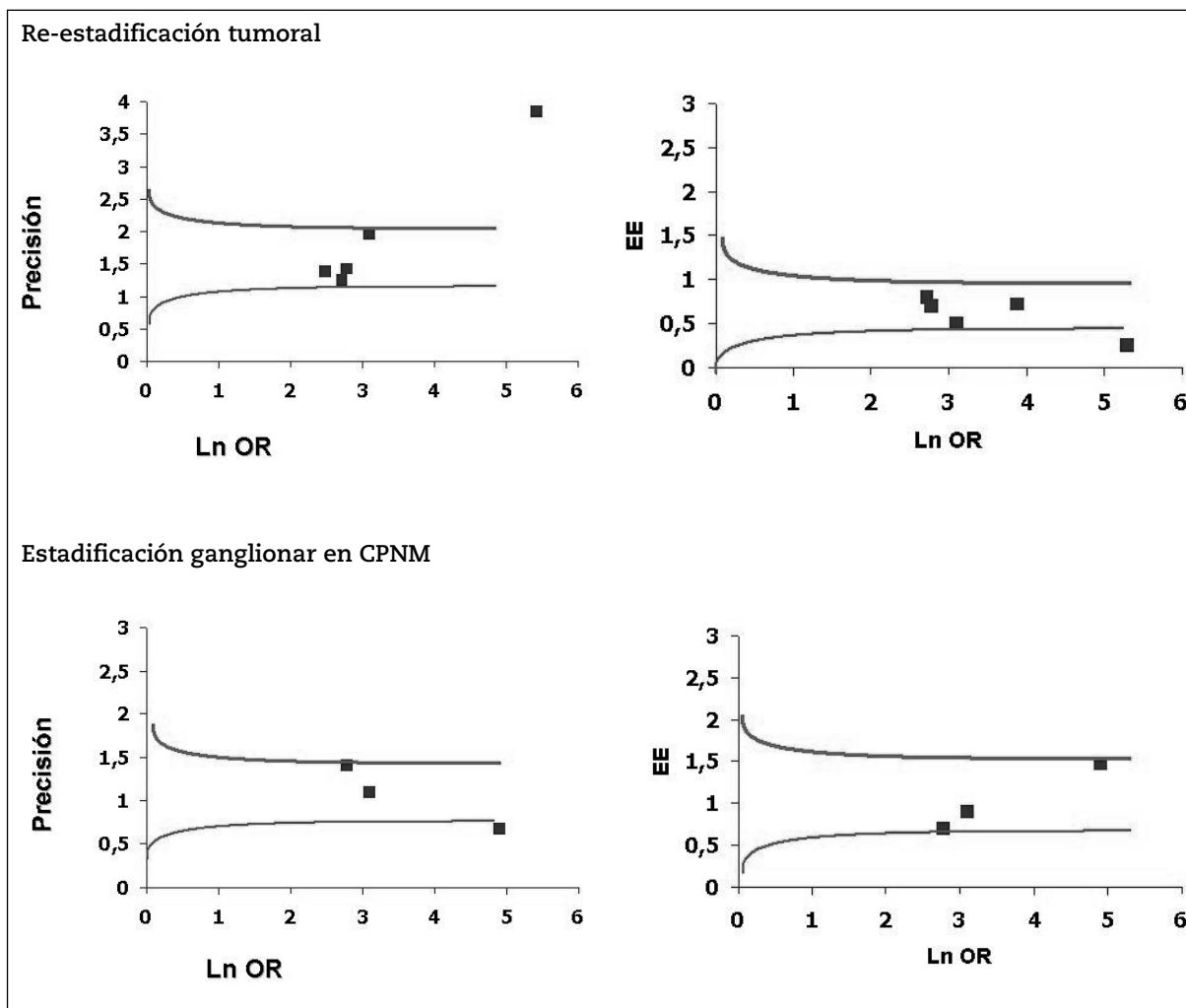


Tabla 9

Datos para gráficos de embudo. Re-estadificación tumoral

Estudio	Año	N	ORi	ln ORi	log ORi	Pesoi=1/ varLnOR	zi*=lnORi/ (1/pesoi) ^{1/2}	EEi= lnORi/zi	Precisióni =1/EEi
Vansteenkiste	1998	56	16,07	2,78	1,21	2,03	3,96	0,70	1,42
Hany	2002	53	12,00	2,48	1,08	0,49	1,75	1,42	0,70
Antoch (JAMA)	2003	98	226,11	5,42	2,35	1,40	6,43	0,84	1,19
Bristow	2003	22	15,00	2,71	1,18	1,58	2,06	1,32	0,76
Lardinois	2003	37	22,00	3,09	1,34	1,21	3,40	0,91	1,10

Tabla 10

Datos para gráficos de embudo. Estadificación ganglionar en CPNM

Estudio	Año	N	Pctes	Contr	ORi	ln ORi	log ORi	Pesoi	zi*=lnORi/ (1/pesoi) ^{1/2}	EEi= lnORi/zi	Precisióni= 1/EEi
Vansteenkiste	1998	56	37	19	16,07	2,78	1,21	2,03	3,96	0,70	1,42
Antoch (Rad)	2003	27	9	18	136,00	4,91	2,13	0,46	3,32	1,48	0,68
Lardinois	2003	37	25	12	22,00	3,09	1,34	1,21	3,40	0,91	1,10

* Las p que corresponden a las z halladas son las siguientes: z=3,96, p=0,99996251; z=3,32, p=0,99954986; z=3,40, p=0,99966302; z=1,75, p=0,95994089; z=6,43, p=1; z=2,06, p=0,9803008.

El índice de tolerancia de Rosenthal nos dio los siguientes datos (para el método del análisis por el inverso de la varianza, modelo de efectos fijos para el OR): para el caso de re-estadificación tumoral, 109, y para el caso de estadificación ganglionar en CPM, 39.

IV.2.2. Análisis de los estudios

IV.2.2.1. Factor de correlación de Spearman

El coeficiente de correlación de Spearman entre el Logit (TPR o tasa de VP) vs Logit (FPR o tasa de FP) fue de 0,058 ($p=0,913$) para los 6 estudios, indicando que la diferencia entre estos estudios no puede ser explicada por diferentes umbrales o puntos de corte en una curva ROC sumaria (SROC). La Se con la prueba Q fue homogénea, pero la Sp no lo fue. El estudio de Hany²⁶ tenía una Sp de 0,33 (IC 95%, 0,008-0,906) con un IC muy amplio, comparado con los intervalos de las especificidades de los restantes 5 estudios, debido posiblemente a los pocos controles ($n=3$, de los cuales 2 son falsos positivos) en comparación con los pacientes ($n=50$).

Después de haber excluido este estudio, la Sp se volvió homogénea ($Q=7,16$; 4 grados de libertad; $p=0,128$), lo que permitía una estimación puntual sumaria. Para los 5 estudios restantes el coeficiente de correlación de Spearman fue de $-0,667$, $p=0,219$, indicando que los resultados de estos estudios aún se podrían explicar por diferentes puntos de corte y, por lo tanto, se describieron por una curva SROC.

Como la correlación era pobre se miró la heterogeneidad estadística de la Se y la Sp a lo largo de los estudios.

IV.2.2.2. Análisis de la heterogeneidad de los estudios mediante la prueba Q

Las pruebas de heterogeneidad no fueron significativas para la Se ($Q=6,30$; 5 grados de libertad, $P=0,278$), pero sí para la Sp ($Q=12,22$; 5 grados de libertad, $P=0,032$). La heterogeneidad de la Sp era debida a la baja Sp (33%) que se daba en el estudio de Hany y cols.

Sin embargo, el OR agregado dio una heterogeneidad no significativa (8,26 para 5 grados de libertad, $P=0,143$), por lo que procedió a agregar la Se, la Sp y la OR directamente.

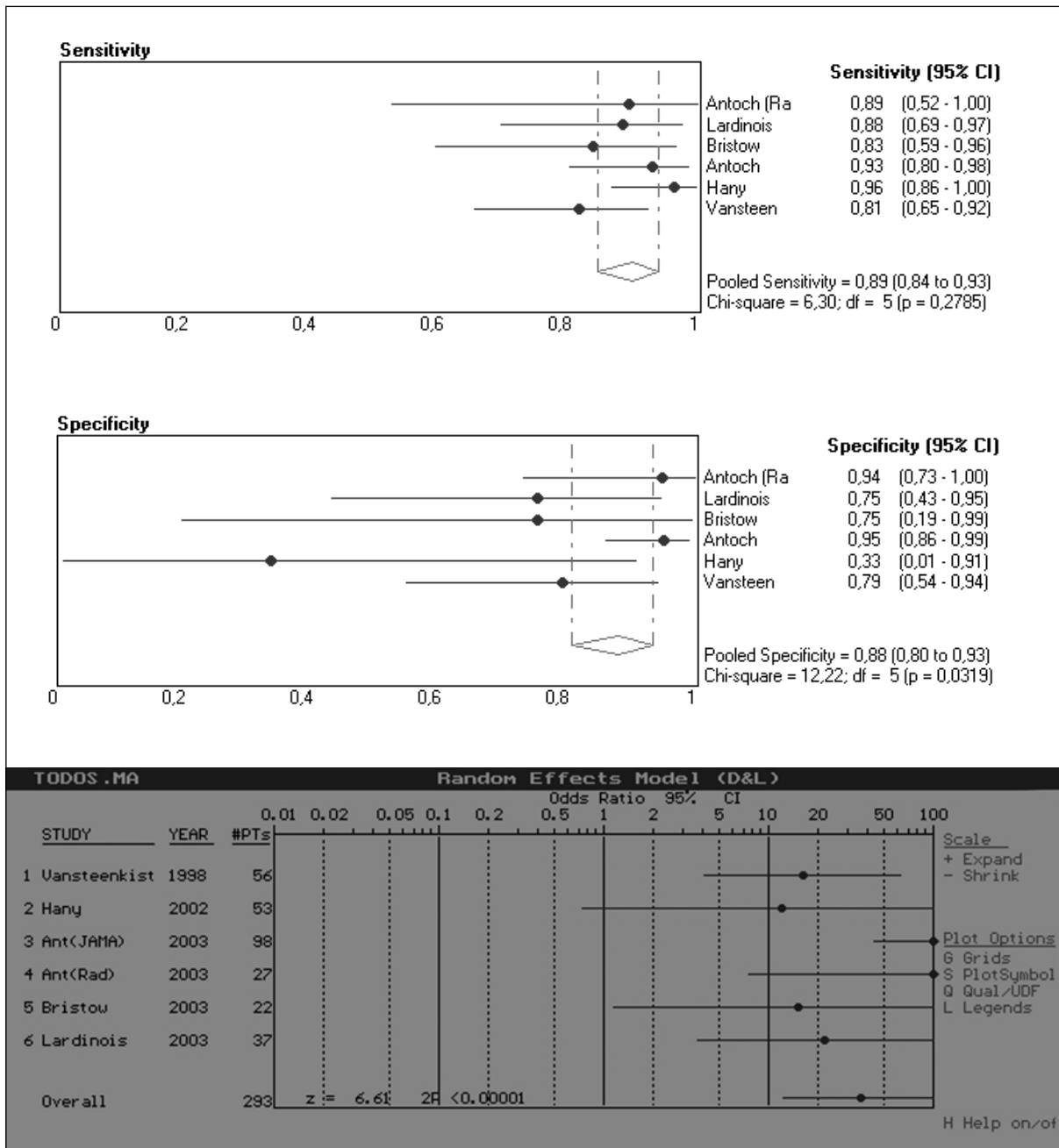
IV.2.2.3 Datos agregados de los 6 estudios

Se agregada 0,89 (IC al 95%, 0,839-0,935), Sp agregada 0,88 (IC al 95%, 0,803-0,931), OR agregado 36 (IC al 95%, 12,4-105). Ver gráfico 5.

Esto indica que la PET-TAC es una prueba útil para la detección de tumores malignos tanto en la estadificación como en la re-estadificación. Debido a que no se informaron con suficiente amplitud la Se y la Sp de otras pruebas comparativas investigadas en esos estudios incluidos, las prestaciones de la PET-TAC y de otros medios diagnósticos convencionales no pudieron ser comparadas.

Gráfico 5

Se, Sp y OR de todos los estudios incluidos en el MA



El número total de participantes en los trabajos seleccionados ha sido de 894, mientras que el número total de los incluidos en el MA ha sido de 293 (un 33% del total).

IV.2.2.4. Datos agregados de todos los estudios excepto el de Hany y cols.

Como se ha indicado, el estudio de Hany²⁶ introducía una heterogeneidad en la Sp debido a la escasa tasa de controles respecto al número de pacientes.

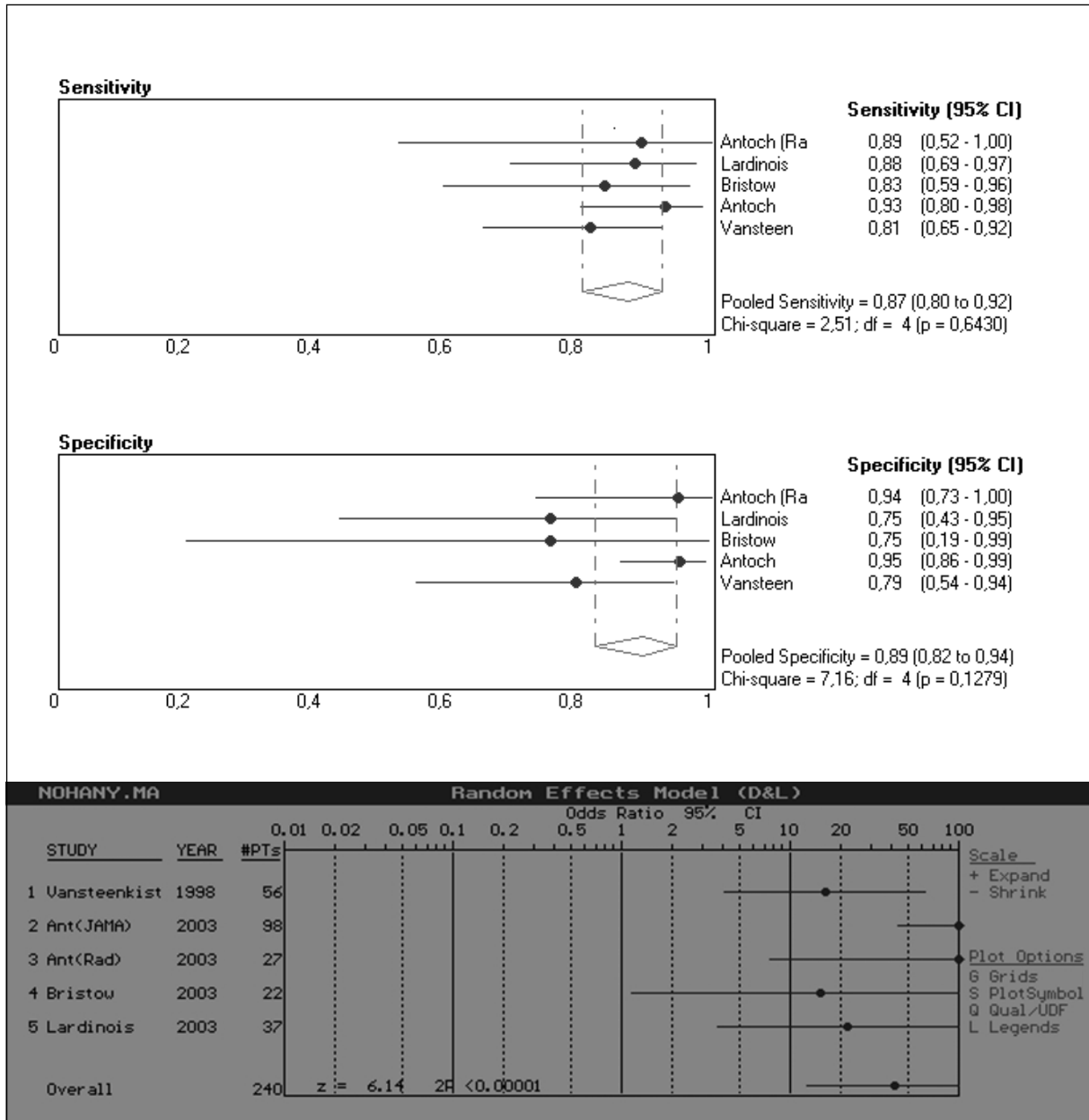
Una vez quitado este estudio, los cinco estudios restantes dieron los siguientes datos agregados:

Se agregada 0,87 (IC al 95%, 0,80-0,92), Sp agregada 0,89 (IC al 95%, 0,82-0,94), OR agregado 41,45 (IC al 95%, 12,61-136,27). Ver gráfico 6.

Indicando de nuevo que la PET-TAC es una prueba útil para la detección de tumores malignos tanto en la estadificación como en la re-estadificación.

Gráfico 6

Se, Sp y OR de los estudios incluidos en el MA excepto el de Hany



Los datos del CP positivo y negativo para los 6 estudios incluidos en el MA y para los 5 estudios (excluyendo el de Hany) se pueden observar en la tabla 26 del Anexo I.

IV.2.2.5. Análisis de subgrupos

Debido a la no homogeneidad de la Sp se procedió a analizar por separado los 3 estudios que trataban de estadificación ganglionar en el CPNM y los 5 estudios que trataban de la re-estadificación tumoral (ver tabla 11). Se calcularon la Se, Sp, los cocientes de probabilidades y la OR de cada estudio, así como la OR ajustada para cada estudio primario.

Para los 5 estudios que se ocupaban de la re-estadificación tumoral, el coeficiente de correlación de Spearman fue de 0,359 (P=0,553). Para los 3 estudios que se ocupaban de la estadificación ganglionar en el CPNM, el coeficiente de correlación fue de 0,500 (P=0,667).

El análisis de la heterogeneidad (prueba Q) dio los siguientes resultados: para los 5 estudios que se ocupaban de la re-estadificación tumoral, el análisis de la heterogeneidad de la Se dio 6,29 para 4 grados de libertad con un P de 0,178, y el de la Sp, 11,16 con P=0,025, que es significativo, por lo cual volvemos a tener heterogeneidad en la Sp debido al estudio de Hany²⁶. Este estudio tenía tan baja la Sp por

los pocos individuos que había en los controles (n=3, de los cuales 2 son falsos positivos) en comparación con los pacientes (n=50).

Sin embargo, para el OR agregado la heterogeneidad fue 7,38 para 4 grados de libertad con $P=0,117$ que no es significativa; por ello, al igual que en el caso anterior, se agregaron los estudios con los siguientes datos: Se agregada de 0,89 (IC al 95% de 0,84-0,94), Sp agregada de 0,87 (0,78-0,93) y OR agregado de 30,71 (9,57-98,57).

Para los 3 estudios que se ocupaban de la estadificación ganglionar en el CPNM, el análisis de la heterogeneidad (prueba Q) dio los siguientes resultados: para la Se se obtuvo $Q=0,71$ con $P=0,702$, y para la Sp, 2,84 con $P=0,242$, siempre con dos grados de libertad, indicando la homogeneidad de los estudios que permitía realizar una estimación puntual sumaria. Se agregada de 0,85 (IC al 95% de

0,74-0,92), Sp agregada de 0,84 (0,70-0,93) y DOR agregado de 23,20 (8,38-64,26).

El análisis de subgrupos indicó que la precisión diagnóstica de la PET-TAC para la re-estadificación tumoral sistémica (OR=30,71; IC al 95%, 9,57-98,57) era mejor que para la estadificación ganglionar en CPNM (OR=23,20; IC al 95%, 8,38-64,26), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los datos del CP positivo y negativo de los 2 subgrupos se pueden ver en la tabla 26 del Anexo I.

Para la estadificación sistémica en general y para enfermos con enfermedad avanzada en particular, al igual que para los estadios menos avanzados, el análisis de subgrupos no se pudo efectuar debido a la falta de datos separados para estos subgrupos. Ver gráficos 9 y 10, Anexo I.

Tabla 11
Características de los estudios incluidos en los subgrupos

Estudio	Año	Pctes	Contr	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)	IC del OR aj
Vansteenkiste	1998	37	19	0,81 (0,66-0,91)	0,79 (0,54-0,94)	16,07 (4,06-63,63)	(4,1-63,43)
Hany	2002	50	3	0,96 (0,86-0,99)	0,33 (0,01-0,91)	12 (0,74-194,64)	(0,74-194,64)
Antoch (JAMA)	2003	40	58	0,93 (0,80-0,98)	0,95 (0,86-0,99)	226,11 (43,26-1181,73)	(43,26-1181,73)
Bristow	2003	18	4	0,83 (0,59-0,96)	0,75 (0,19-0,99)	15 (1,14-198,05)	(1,13-198,34)
Lardinois	2003	25	12	0,88 (0,69-0,98)	0,75 (0,43-0,95)	22 (3,72-130,24)	(3,78-130,3)
Estudio	Año	Pctes	Contr	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	OR (IC 95%)	IC del OR aj
Vansteenkiste	1998	37	19	0,81 (0,66-0,91)	0,79 (0,54-0,94)	16,07 (4,06-63,63)	(4,1-63,43)
Antoch (Rad)	2003	9	18	0,89 (0,52-0,99)	0,94 (0,73-0,99)	136 (7,51-2462,91)	(7,46-2465,13)
Lardinois	2003	25	12	0,88 (0,69-0,98)	0,75 (0,43-0,95)	22 (3,72-130,24)	(3,78-130,3)

Se=sensibilidad; Sp=especificidad; OR=Odds Ratio; OR aj=OR ajustado; IC=intervalo de confianza.

IV.2.2.6. Estimación puntual sumaria

Se realizó una estimación puntual sumaria que arrojó los siguientes datos:

Para los 5 estudios (todos menos el de Hany²⁶; tabla 12) la Se fue de 0,89 (0,84-0,94) y la Sp de

0,86 (0,77-0,92), y para la estadificación ganglionar en el CPNM (tabla 13) la Se fue de 0,85 (0,74-0,92) y la Sp de 0,84 (0,70-0,93).

Tabla 12
Todos los estudios menos el de Hany y cols.

Características de los estudios incluidos					Tasas agregadas de verdaderos positivos y negativos de los 5 estudios		
Estudio	Año	N	Pctes	Contr	TVP: \hat{p}	TVP: $\text{Var}^{\hat{p}}$	TVP: IC 95%
Vansteenkiste	1998	56	37	19	0,87	0,00089	0,79-0,92
Antoch (JAMA)	2003	98	40	58	TVN: \hat{p}	TVN: $\text{Var}^{\hat{p}}$	TVN: IC 95%
Bristow	2003	22	18	4	0,89	0,00087	0,82-0,94
Lardinois	2003	37	25	12	$\text{TVP} = \text{VP}/(\text{VP} + \text{FN}); \text{TVN} = \text{VN}/(\text{FP} + \text{VN});$ $\text{Var}^{\hat{p}} = \hat{p}(1 - \hat{p})/\sum ni.$ $\text{IC al 95\%: } p \in 1/(ni + t\alpha^2) \{(x \pm 0,5) + t\alpha^2/2 \pm t\alpha(t\alpha^2/4 + (x \pm 0,5)(1 - (x \pm 0,5)/ni))^{1/2}\}.$		
Antoch (Rad)	2003	27	9	18			

TVP=Tasa de Verdaderos Positivos; TVN=Tasa de Verdaderos Negativos.

Tabla 13
Estadificación ganglionar en CPNM

Características de los estudios incluidos					Tasas agregadas de verdaderos positivos y negativos de los 3 estudios		
Estudios	Año	N	Pctes	Contr	TVP: \hat{p}	TVP: $\text{Var}^{\hat{p}}$	TVP: IC 95%
Vansteenkiste	1998	56	37	19	0,85	0,0018	0,74-0,92
Antoch (Rad)	2003	27	9	18	TVN: \hat{p}	TVN: $\text{Var}^{\hat{p}}$	TVN: IC 95%
Lardinois	2003	37	25	12	0,84	0,003	0,70-0,92

TVP=Tasa de Verdaderos Positivos; TVN=Tasa de Verdaderos Negativos. $\text{TVP} = \text{VP}/(\text{VP} + \text{FN}); \text{TVN} = \text{VN}/(\text{FP} + \text{VN});$
 $\text{Var}^{\hat{p}} = \hat{p}(1 - \hat{p})/\sum ni.$ IC al 95%: $p \in 1/(ni + t\alpha^2) \{(x \pm 0,5) + t\alpha^2/2 \pm t\alpha(t\alpha^2/4 + (x \pm 0,5)(1 - (x \pm 0,5)/ni))^{1/2}\}.$

IV.2.2.7. Meta-regresión

El análisis de meta-regresión (tablas 14-16) para los 5 estudios de re-estadificación tumoral reveló asociación significativa con las covariables 1 y 2 (año de publicación y número de enfermos) (P de 0,0081 y 0,0069, respectivamente). También hubo cierta asociación

entre las covariables 3 y 4 (varianza del lnOR aji y calidad metodológica de los estudios) con P de 0,0568 y 0,0552, respectivamente. El resto de combinaciones de todas las demás covariables no reveló asociación significativa. En las tablas 15 y 16 se presentan los datos para calcular los parámetros empleados en la meta-regresión.

Tabla 14
Parámetros empleados en la meta-regresión

Autores	VP	FP	FN	VN	Año	Pctes	Var LnORaj	Calidad
Vansteenkiste	30	4	7	15	0	37	0,49	0
Hany	48	2	2	1	1	50	2,02	0
Antoch (JAMA)	37	3	3	55	2	40	0,36	0
Bristow	15	1	3	3	2	18	1,73	1
Lardinois	22	3	3	9	2	25	0,82	0
Antoch (Rad)	8	1	1	17	1	9	2,18	0

Tabla 15
Datos para la meta-regresión. Estadificación ganglionar en CPNM

Estudio	ORi	ln ORi	ln ORi inf	ln ORi sup	Año	Pctes	Var (lnORaji)= [(lnORsupi- lnORinfi)/ 3,92]²	Calidad de los estudios
Vansteenkiste	16,07	2,78	1,40	4,15	1998	37	0,49	2b
Antoch (Rad)	136,00	4,91	2,02	7,81	2003	9	2,18	2b
Lardinois	22,00	3,09	1,31	4,87	2003	25	0,82	2b

Tabla 16
Datos para la meta-regresión. Re-estadificación tumoral

Estudio	ORi	ln ORi	ln ORi inf	ln ORi sup	Año	Pctes	Var (lnORaji)= [(lnORsupi- lnORinfi)/ 3,92]²	Calidad de los estudios
Vansteenkiste	16,07	2,78	1,40	4,15	1998	37	0,49	2b
Hany	12,00	2,48	-0,30	5,27	2002	50	2,02	2b
Antoch (JAMA)	226,11	5,42	3,77	7,07	2003	40	0,36	2b
Bristow	15,00	2,71	0,13	5,29	2003	18	1,73	4c
Lardinois	22,00	3,09	1,31	4,87	2003	25	0,82	2b

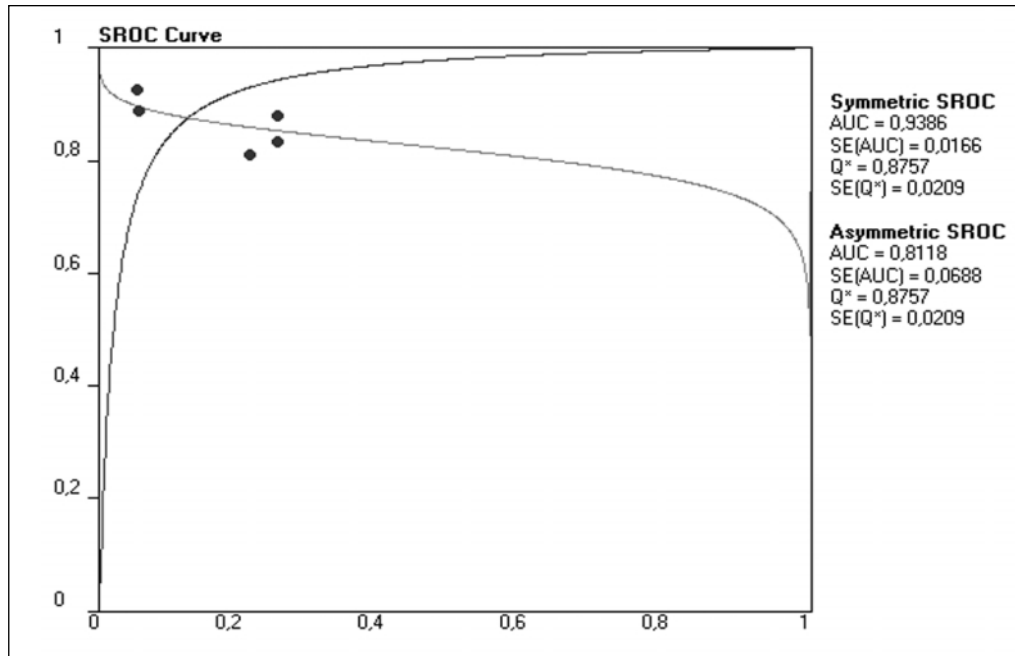
IV.2.2.8. Curva SROC

Como se ha indicado en el apartado IV.2.2.1 (párrafo 2.º), se ha realizado una curva SROC para los 5 estudios que quedaron después de eliminar el estudio de Hany por su baja Sp. El área bajo la curva (0,94, EE de 0,0166) representa el poder discriminativo de la

prueba (alta para la PET-TAC; ver gráfico 7). El punto de Inouye-Sox (Q^*)⁶⁸ daba 0,88 con un EE de 0,021. Los estudios en los que las tasas de Se y Sp se referían a la re-estadificación tumoral y a la estadificación ganglionar en el CPNM no eran, sin embargo, similares; los OR de estos estudios diferían bastante.

Gráfico 7

Curva SROC de todos los estudios incluidos en el MA excepto el de Hany



IV.2.2.9. Análisis de la sensibilidad

Se ha pretendido alcanzar un nivel mínimo de homogeneidad (los estudios deben similares y relevantes⁸¹⁻⁸³ en la metodología empleada y en los objetivos a cumplir). 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

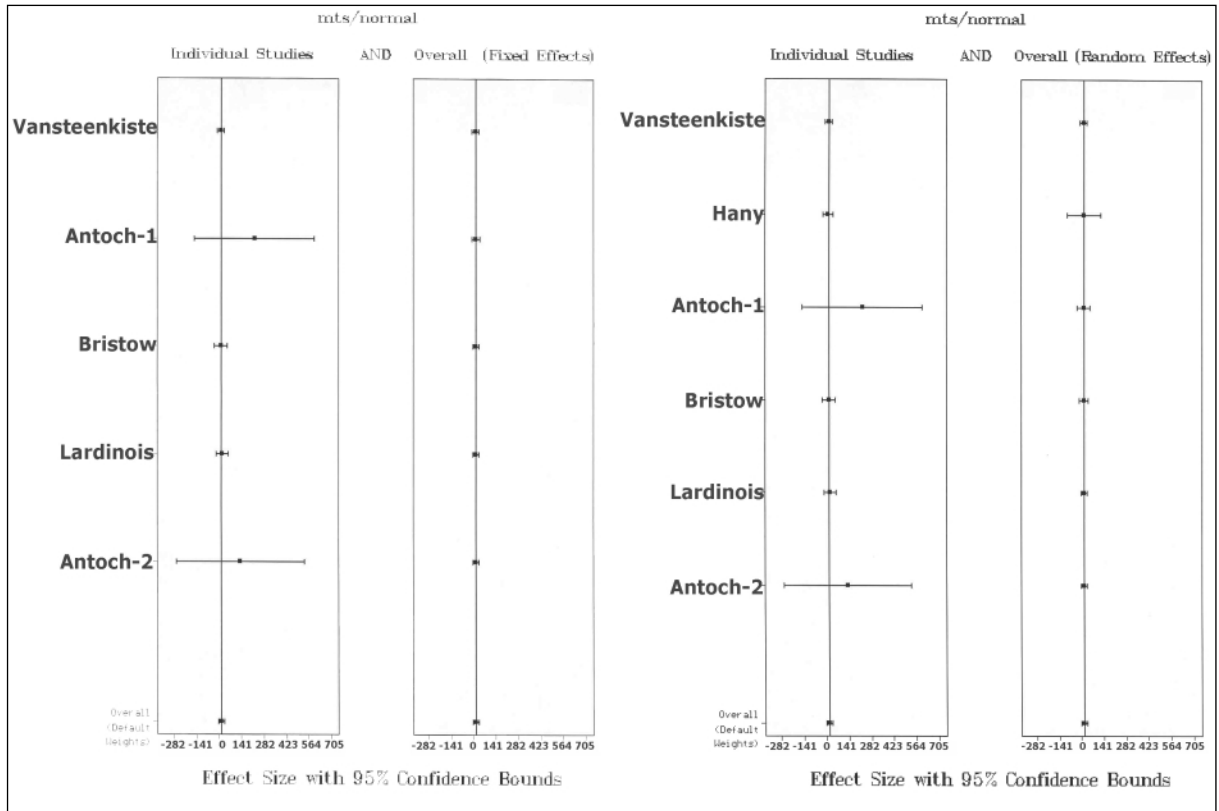
en cuenta los resultados, eliminando así un posible sesgo de selección.

a) Se hizo un MA alternativo incluyendo los estudios con los intervalos de los OR_{aj} (OR ajustado) para obtener el OR_{ajw} (OR ajustado agregado) y se obtuvieron los datos que aparecen en tabla 17 y gráfico 8. En esta tabla los estudios se analizaron utili-

Tabla 17
 MA con los OR_{ajw}

Número de estudios incluidos	OR _{ajw}	IC (95%)	EE	Prueba Q	g.l.	p	Componente inter-estudios de la varianza
6 (todos los incluidos en el meta-análisis)	16,39	1,29-31,49	7,70	1,71	5	0,89	-285,65
5 (todos menos el estudio de Hany)	17,69	0,50-34,87	8,77	1,62	4	0,81	-329,69

Gráfico 8
 MA de los 6 y 5 estudios incluidos (excepto el de Hany)



Antoch-1: Antoch (Rad). Antoch-2: Antoch (JAMA).

zando el modelo de efectos fijos, ya que por el componente negativo de la varianza inter-estudios no se estimó procedente realizar el modelo de efectos aleatorios. No se encontraron *outliers*.

b) Por otro lado, se efectuó un análisis de sensibilidad (AS) utilizando los estudios que resultaron del análisis de subgrupos, es decir, los 5 estudios que trataban de re-estadificación tumoral y los 3 estudios que se ocupa-

ban de la estadificación ganglionar en CPNM (n=3) cuando se empleaban diferentes metodologías o programas en el MA.

En las tablas 18 y 19 y gráficos 11 y 12 del Anexo I se dan los resultados de los meta-análisis efectuados a partir de estos estudios sobre PET-TAC siguiendo distintos programas o métodos, desde los modelos de efectos fijos a los modelos de efectos aleatorios.

Tabla 18
AS según metodología del MA. Re-estadificación tumoral

Métodos	OR	RR	DR	EE	z	P	IC 95%	Q	P	tau2
IV (MEF)	16,22			7,71			1,11-31,33	1,37	0,850153	
IV (MEF)			0,78		18,21	<0,0000*	0,69-0,86			
IV (MEF)		2,83			5,58	0,00000	1,96-4,08	14,59	0,00563	
MEA-DL	30,73				5,78	<0,0000*	9,63-98,11	7,31		0,7705
MEA-DL			0,62		5,67	<0,0000*	0,41-0,84	13,86		0,0377
MEA-DL		3,19			3,16	0,0016*	1,55-6,56	14,59		0,4802
PETO	23,08				10,64	<0,0000*	12,94-41,15	3,54		
MH		4,12			7,49	<0,0000*	2,84-5,96			
MH	35,44				9,03	<0,00000	16,34-76,86	7,38	0,11730	
MH			0,69		14,12	0,00000	0,59-0,78	18,03	0,00122	

IV: inverso de la varianza; MEF: modelo de efectos fijos; MEA: modelo de efectos aleatorios; DL: método de DerSimonian-Laird; MH: método de Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RR: riesgo relativo; DR: diferencia de riesgos; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza.

* Valores para 2P.

Tabla 19
AS según metodología del MA. Estadificación ganglionar en CPNM

Métodos	OR	RR	DR	EE	z	P	IC 95%	Q	P	tau2
IV (MEF)	17,77			9,74			-1,32-36,86	0,41	0,814917	
IV (MEF)			0,68		9,58	<0,0000*	0,54-0,82			
IV (MEF)		3,34			4,64	0,00000	2,01-5,56	2,91	0,23302	
MEA-DL	23,20				6,05	<0,0000*	8,38-64,26	1,71		0,0000
MEA-DL			0,68		7,97	<0,0000*	0,51-0,84	2,86		0,0065
MEA-DL		3,68			3,67	0,00025*	1,83-7,39	2,91		0,1277
PETO	16,76				7,05	<0,0000*	7,65-36,68	1,24		
MH		3,67			5,09	<0,0000*	2,22-6,06			
MH	23,61				6,22	0,00000	8,71-63,97	1,71	0,42525	
MH			0,64		8,70	0,00000	0,50-0,79	3,11	0,21158	

IV: inverso de la varianza; MEF: modelo de efectos fijos; MEA: modelo de efectos aleatorios; DL: método de DerSimonian-Laird; MH: método de Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RR: riesgo relativo; DR: diferencia de riesgos; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza.

* Valores para 2P.

c) Se realizó, además, un AS eliminando secuencialmente cada estudio primario para cada programa o metodología empleados en el MA, desde los métodos de efectos fijos a los métodos de efectos aleatorios (ver tablas 20 y 21 de OR, a continuación, y tablas 27 y 28 de

riesgo relativo y diferencia de riesgo, en Anexo I). Se volvieron a utilizar los estudios resultantes del análisis de subgrupos, es decir, los 5 estudios que versan sobre re-estadificación tumoral y los 3 estudios que tratan de la estadificación ganglionar en CPNM.

Tabla 20

AS: eliminación secuencial de cada estudio. Re-estadificación tumoral

Odds Ratio
Estudio eliminado secuencialmente

Métodos	N	Total Ptes	OR	z	2P	IC 95%
MEA - DL						
Vansteenkiste ⁷⁶	56	210	38,09	4,82	<0,00001	8,66-167,48
Hany ²⁶	53	213	35,05	5,21	<0,00001	9,19-133,75
Antoch (JAMA) ⁶⁰	98	168	16,82	5,86	<0,00001	6,55-43,22
Bristow ³⁹	22	244	34,27	5,04	<0,00001	8,66-135,52
Lardinois ²⁹	37	229	32,74	4,47	<0,00001	7,10-150,90
MEF - PETO						
Vansteenkiste	56	210	29,37	9,82	<0,00001	14,96-57,67
Hany	53	213	22,39	10,46	<0,00001	12,51-40,07
Antoch (JAMA)	98	168	14,80	6,44	<0,00001	6,52-33,61
Bristow	22	244	23,57	10,39	<0,00001	12,98-42,78
Lardinois	37	229	24,62	9,56	<0,00001	13,11-46,26
MEF - MH						
Vansteenkiste	56	210	53,15	8,15	<0,00001	20,43-138,26
Hany	53	213	37,26	8,75	<0,00001	16,57-83,78
Antoch (JAMA)	98	168	17,11	5,86	<0,00001	6,61-44,24
Bristow	22	244	38,50	8,76	<0,00001	17,01-87,16
Lardinois	37	229	39,51	8,31	<0,00001	16,60-94,02

Tabla 21

AS: eliminación secuencial de cada estudio. Estadificación ganglionar

Odds Ratio
Estudio eliminado secuencialmente

Métodos	N	Total Ptes	OR	z	2P	IC 95%
MEA - DL						
Vansteenkiste ⁷⁶	56	64	37,65	4,37	0,00001	7,39-191,82
Antoch (Rad) ³¹	27	93	18,08	5,21	<0,00001	6,09-53,67
Lardinois ²⁹	37	83	31,47	3,48	0,00051	4,51-219,79
MEF - PETO						
Vansteenkiste	56	64	23,29	5,64	<0,00001	7,80-69,55
Antoch (Rad)	27	93	13,38	5,73	<0,00001	5,51-32,50
Lardinois	37	83	16,90	5,95	<0,00001	6,66-42,88
MEF - MH						
Vansteenkiste	56	64	37,06	4,81	<0,00001	8,50-161,70
Antoch (Rad)	27	93	18,01	5,21	<0,00001	6,06-53,50
Lardinois	37	83	24,34	5,19	<0,00001	7,30-81,18

IV.2.2.10. Meta-análisis acumulativo

Por último, se realizó un MA acumulativo en el cual se va acumulando cada estudio primario en cada programa o metodología utilizado en el MA, se utilizaron los estudios que

se incluyeron en el análisis de subgrupos, es decir, los 5 estudios que tratan de la estadificación tumoral y los 3 estudios que se ocupan de la estadificación ganglionar en CPNM. Ver tablas 29 y 30 del Anexo I.

V. Discusión

V.1. Aplicaciones clínicas de PET-TAC

La PET-TAC ha demostrado una exactitud diagnóstica superior a la PET sola, permitiendo un diagnóstico definitivo en un 20-40% más de casos que con PET^{25,26,29,30,75}, y su utilización ha conducido a cambios en el manejo terapéutico de un porcentaje alto de pacientes^{1,25}. En esto influye de manera sustancial el aumento en la Sp de la PET-TAC respecto a la PET⁴.

El hecho de combinar en una única exploración información anatómica y funcional simultáneamente hace que esta tecnología presente diversas ventajas frente a la PET y TAC solas:

1) Respecto al **diagnóstico tumoral**:

- La PET-TAC ha demostrado ser superior a la PET y TAC solas en la estadificación inicial y re-estadificación tumoral, mejorando la localización anatómica y demarcación del tumor primario en un 50% de casos⁴, y valorando la invasión de tejidos adyacentes, la presencia de adenopatías ganglionares locorregionales y la afectación a distancia⁸⁴.
- La PET-TAC aumenta el nivel de confianza en el diagnóstico, disminuyendo de forma significativa el número de lesiones equívocas o no concluyentes. La mayor ventaja de la PET-TAC se presenta en la localización de lesiones en la región abdominopélvica (de un 4% de lesiones dudosas con PET-TAC a un 17% con PET y otros MDC por separado)⁵⁵. Además, esta tecnología facilita la interpretación de captaciones fisiológicas de la FDG en determinadas estructuras, como los músculos cervicales, mucosa gastrointestinal o sistema urinario, y contribuye a interpretar correctamente captaciones de FDG en tejido graso marrón^{4,85}, reduciendo los falsos positivos y negativos.
- Además, permite caracterizar lesiones de dudosa etiología o cambios fibróticos presentes tras tratamientos quirúrgicos y/o radioterápicos, que ocasionan con fre-

cuencia modificaciones en la anatomía y que requieren de otras exploraciones para ser diagnosticadas, desde examen físico hasta otras técnicas de imagen o, incluso, biopsias.

- Otra indicación de los estudios PET-TAC es la caracterización de lesiones asintomáticas detectadas con otras técnicas, como es el caso de incidentalomas detectados por TAC⁸⁶.
- Las imágenes PET-TAC son más fáciles de interpretar, más intuitivas que la PET sola, lo que, unido a la mayor resolución espacial y mayor credibilidad de la TAC entre los médicos, en general, permite convencer a cirujanos y otros especialistas, influyendo más directamente en la toma de decisiones clínicas. Esto justificaría el cambio observado en el manejo de los pacientes en un 18-25% de los casos²⁹.

2) Como **guía para facilitar la realización de biopsias**: La PET identificaría las áreas de mayor actividad maligna dentro de una masa tumoral, mientras que la TAC aportaría el detalle anatómico necesario para guiar la toma de la muestra, reduciendo así el número de biopsias ciegas. Esta tecnología se emplea en un 10% de casos, en los que la TAC sola no es suficiente para guiar la biopsia⁸.

3) En la **planificación del tratamiento RT**: La capacidad de la PET para aportar información sobre la biología tumoral ha llevado a un nuevo concepto de volumen blanco biológico en la planificación de la RT. La PET-TAC se ha utilizado, sobre todo, en la RT de tumores de cabeza y cuello y en el cáncer de pulmón^{4,87}. El ajustar los volúmenes-blancos en la RT permitiría establecer con más exactitud el área a irradiar, incluyendo en el mismo lesiones desconocidas, no detectadas previamente⁷, con lo que se incrementa la eficacia del tratamiento y se reducen los efectos secundarios³ al minimizar la dosis de radiación sobre órganos no afectados. Cuando la PET-TAC se indica con esta finalidad de programar la RT, el paciente debe situarse en la misma posición que para recibir el tratamiento y la TAC debe realizarse con una dosis suficiente como para calcular el volumen blanco; no sirven, por tanto, las TAC a dosis bajas⁸. Independiente-

mente del tipo histológico, es necesario el contraste para visualizar las estructuras vasculares, que en caso de ser dañadas durante la intervención podrían ocasionar sangrados de consideración.

Futuras aplicaciones de la PET, en este sentido, se conseguirían con la utilización de nuevos radiofármacos diferentes a la FDG que identificarían áreas de hipoxia dentro del tumor, como el Cu-ATSM (diacetil-metil-tio-semicarbazona marcada con cobre emisor de positrones). Estas zonas hipóxicas son áreas más radio-resistentes que las áreas metabólicamente muy activas. Su detección podría conducir a administrar diferentes dosis de RT, superiores en esas zonas más radio-resistentes e inferiores en las radiosensibles⁸⁸. Otros radiotrazadores como la ¹⁸F-FLT (fluorotimidina) podrían detectar regiones de gran proliferación celular dentro del tumor.

4) **Monitorizar el tratamiento QT:** Las técnicas de imagen anatómicas valoran la respuesta al tratamiento cuando éste ocasiona cambios en la morfología; por ejemplo, una reducción de tamaño del tumor, que en la mayoría de ocasiones ocurre tras varios meses. En cambio, la PET puede observar respuesta a la QT al poco tiempo de iniciarse. Algunos autores^{84,89} recomiendan utilizar la PET-TAC para evaluar la evolución del tumor a la terapia.

5) Dependiendo del nivel de sospecha clínica, las lesiones no concluyentes requieren para su diagnóstico otras pruebas de imagen, biopsias o seguimiento clínico, que van asociadas a un coste adicional para los sistemas de salud, además de un incremento en la carga emocional de los pacientes. En este sentido, la PET-TAC podría ser **coste-efectiva** al reducir el número de exploraciones diagnósticas innecesarias y evitando intervenciones quirúrgicas u otros tratamientos no efectivos.

6) Desde el punto de vista técnico, la PET-TAC presenta algunas ventajas frente a la PET sola. Requiere un tiempo global de exploración más corto, reduciendo la exploración a 20-30 minutos porque los datos de la TAC se utilizan para corregir la atenuación de las imágenes PET, con lo que se evita realizar el estudio PET de transmisión. Esto supone una mayor comodidad para el paciente y una mayor eficiencia del centro PET por incrementar el número de estudios al día.

7) Además, la adquisición de PET y TAC simultáneamente reduce los problemas relacionados con la falta de alineación y el cambio de posición del paciente entre ambas ex-

ploraciones, evitando también la posibilidad de modificaciones en la patología del paciente que se pueden producir en el intervalo de tiempo entre ambas pruebas.

8) Otras aportaciones de interés de la PET-TAC menos exploradas son las siguientes:

— Realización de broncoscopia virtual⁴.

— Valoración de la pared aórtica y de sus calcificaciones⁹⁰ y de otras arterias^{91,92}.

— Estudio de la función y anatomía cardíacas^{93,94}; de la anatomía de las arterias coronarias, sus calcificaciones o placas de ateroma, y de la perfusión y metabolismo miocárdicos.

— Estudios PET en procesos oncológicos pediátricos^{95,96}. En el trabajo de Panigraphy y cols.⁹⁷, la PET-TAC aporta un valor adicional en la caracterización de un 78% de las lesiones y un 88% de los pacientes, y en un 68% de los niños sus resultados en cuanto a la estadificación tumoral suponen un cambio en el manejo terapéutico de los mismos. La PET-TAC contribuye con una mejor localización de los focos hipermetabólicos correspondientes a adenopatías en niños con linfoma Hodgkin, que no se habían considerado patológicos en TAC por no presentar aumento de tamaño. También permitió diferenciar cambios post-tratamiento de recurrencia tumoral, y una mejor localización y diferenciación entre lesiones en la región de cabeza y cuello y captaciones fisiológicas o grasa marrón.

Sin embargo, la fusión de imágenes ha sido un tema de debate en los últimos años. Preguntas como la frecuencia con que se precisa recurrir a ella o el nivel de fusión necesario están aún sin responder³.

Existen pocos estudios que comparen el registro de imágenes por *software* y por *hardware*, con los que determinar qué tipo de fusión de imágenes es mejor, si esta fusión va a ocasionar cambios en la capacidad diagnóstica de la PET y si esta supuesta mejora va a traducirse en un mayor beneficio para el paciente. Ante la ausencia de artículos en la literatura científica que aclaren esta pregunta, Jager y cols.⁷ recurren a la opinión de expertos, para los cuales, en un 20% de casos se hace completamente necesario recurrir a la TAC ante un estudio PET. Sin embargo, en la mayoría de estos casos, la fusión visual de imágenes anatómicas y funcionales resulta suficiente². Parece que la ventaja adicional de alinear correctamente ambos estudios es importante sólo en casos concretos⁶. Según al-

gunos autores, el incremento en los parámetros diagnósticos de la PET cuando se adquiere simultáneamente a la TAC sería pequeño, y también el impacto clínico o diagnóstico de la PET/TAC; de ahí que se cuestione la utilización rutinaria de esta tecnología en todos los pacientes. Dada la alta exactitud diagnóstica que presenta la PET por sí sola, se espera que la PET-TAC pueda tener impacto clínico no en el 2.º paciente, sino en el 4.º ó 5.º paciente⁹⁸ (se necesitaría realizar PET-TAC a 4 ó 5 pacientes para que esta técnica tenga un impacto clínico superior al de la PET).

Pero ésta es una opinión no generalizada. Otros autores⁴ consideran que la interpretación de las imágenes PET y TAC por separado puede ser fácil en algunos casos, como en los NPS; sin embargo, se complica cuando existen múltiples lesiones en TAC y pocas en PET o, al revés, también en casos de grandes áreas de aumento inespecífico de contraste en TAC con lesiones de menor tamaño en PET, o en situaciones en las que no aparecen lesiones en TAC.

Para estudios de cerebro sí parece demostrada la utilidad de la tecnología PET-TAC, mientras que para el estudio de tórax y abdomen se han descrito diversos problemas relacionados con la falta de una exacta correlación entre las imágenes de ambas tecnologías debida a los movimientos⁹⁸, muchos de ellos involuntarios o imposibles de controlar, como los de la respiración y de órganos internos.

A pesar de la evolución de los programas de fusión, la utilización de la PET-TAC presenta importantes ventajas². Entre ellas, que las imágenes se obtienen del mismo dispositivo y no de diferentes, como en el caso de las obtenidas por *software*; la camilla empleada en ambos estudios es la misma; el paciente no cambia de posición entre un estudio y otro, por lo que la alineación de las imágenes es completa; se adquieren ambos al mismo tiempo, evitando que aparezcan diferencias entre las imágenes adquiridas en momentos distantes en el tiempo por la evolución de la enfermedad.

Otro aspecto para el que todavía no hay una respuesta clara es si la mayor rapidez en la adquisición de los estudios y la gran facilidad para obtener imágenes fusionadas, en comparación a la fusión por *software*, compensan los altos costes de esta técnicas y la mayor exposición a la radiación a que se ven sometidos los pacientes.

¿Supone la PET-TAC un problema de irradiación excesiva o innecesaria para ellos? En el

caso de pacientes oncológicos, la dosis de radiación recibida puede no considerarse un aspecto clave dada la gravedad de la patología, pero sí lo es en pacientes no oncológicos; de ahí la importancia de ajustar la dosis administrada¹⁰.

Además, hay que tener en cuenta que, por el momento, casi todos los pacientes candidatos a PET disponen de una TAC diagnóstica. Es importante diseñar protocolos o algoritmos diagnósticos que establezcan o no la necesidad de realizar estos estudios TAC diagnósticos previos a todos los pacientes que posteriormente van a ser sometidos a PET-TAC, y en concreto a TAC-espiral diagnóstico, que implica una exposición a la radiación mucho mayor. Es posible que en algunos casos, como en el seguimiento oncológico tras tratamiento, los pacientes pudieran ir directamente a PET sin TAC⁷, o incluso que la PET-TAC pudiera llegar a reemplazar a la TAC diagnóstica si fuera suficiente con la realizada en el tomógrafo PET-TAC.

Se ha cuestionado la necesidad de administrar contrastes en todas las PET-TAC basándose en que la PET por sí sola aporta suficiente resolución de contraste (lesión-fondo) para detectar y caracterizar las lesiones, y en que la PET-TAC resulta superior a la PET y a la TAC solas en la estadificación tumoral. Razones a favor de la no generalización del uso de contrastes en TAC son la posibilidad de interferir en la corrección de atenuación y de alterar el cálculo del SUV, además de la mayor irradiación a que se somete el paciente.

Algunos autores⁸ consideran necesaria la TAC diagnóstica en todos los pacientes que vayan a realizarse una PET-TAC, incluso en aquellos que disponen de una previa, porque aumenta la capacidad para localizar con mayor exactitud una lesión positiva en PET en cerca de un 25% de casos⁹⁹. Por ejemplo, cuando se realiza el estudio para estadificación inicial y re-estadificación y detección de posibles metástasis a distancia, es necesario administrar contrastes oral y/o intravenoso para lograr un buen contraste en todos los órganos y diferenciar estructuras anatómicas con densidades similares cuya valoración puede resultar complicada con TAC sin contraste. Sería casi imprescindible en algunos tumores malignos que no captan FDG, y resulta de gran valor en los casos en que es necesario diferenciar entre una captación fisiológica y patológica de FDG.

La realización de TAC sin contraste puede decidirse en casos en los que la PET-TAC se hace para valorar evolución y respuesta al tratamiento radio y/o quimioterápico, o en pacien-

tes jóvenes tras cirugía con intención curativa, porque se les irradia menos.

Tanto el corregistro de imágenes como la corrección de la atenuación han supuesto importantes avances tecnológicos, aunque aún faltan por resolver aspectos relacionados con esta tecnología⁹⁸.

Entre los aspectos técnicos que quedan por definir, uno es la intensidad óptima de corriente en el tubo de rayos X de la TAC. Si dicha intensidad es alta, la calidad de la imagen mejora, pero al mismo tiempo se incrementa la dosis de radiación que recibe el paciente. La dosis absorbida estimada con una TAC a 10 mA es de 0,4 mSv, mientras que asciende a 3,3 si la TAC se hace a 80 mA, aunque también pueden intervenir otros factores. Según Kamel y cols.¹⁰⁰, corrientes de 10-120 mA aportan valores de captación de FDG similares y un mismo tamaño de la lesión (estimado por el FWHM, *full-width at half-maximum*), por lo que consideran suficiente utilizar 10 mA si la TAC sólo se realiza para corregir la atenuación.

Se han descrito ligeras diferencias en las mediciones de la captación de FDG obtenidas a partir de correcciones de la atenuación realizadas con los datos de la TAC y de Ge-68. Cuando se analicen las imágenes PET de forma cuantitativa o semicuantitativa, habrá que tener en cuenta que la corrección de la atenuación a partir del estudio TAC tiende a sobreestimar la concentración de actividad en los tejidos, siendo mayor cuanto mayor número de unidades Hounsfield (huesos, contrastes intravenosos o de bario)⁴.

Nakamoto y cols.¹⁰¹ encontraron aumentos de un 11% de media en la medición de la actividad en huesos cuando la atenuación se realiza con TAC frente a la realizada con Ge-68, mientras que en tejidos blandos era sólo un 2,1% superior. No obstante, en general, se ha observado^{101,102} un gran acuerdo entre los datos de emisión corregidos con uno y otro método, con un SUV medio que varía entre un 4-15%.

A pesar de estas diferencias, la relevancia clínica parece muy pequeña y no se afecta la interpretación cualitativa de las imágenes PET⁴. Sin embargo, se recomienda que el seguimiento de cada paciente se realice con el mismo equipo y bajo las mismas condiciones para poder comparar entre unos estudios y otros, especialmente si se van a analizar de forma cuantitativa.

Otro aspecto a considerar en el protocolo de actuación es la posición de los brazos durante

el tiempo de adquisición de la PET-TAC. Puesto que el tiempo de exploración de esta técnica se ha reducido considerablemente, se aconseja mantener los brazos levantados por encima de la cabeza, evitando con ello el artefacto de truncamiento¹⁰.

Durante la adquisición del estudio TAC, se le pide al paciente que respire normalmente (respiración superficial, poco profunda), de manera que el diafragma y el hígado se mantengan en una posición neutral, para que no haya diferencias con el estudio PET³⁶. El hecho de que el paciente mantenga una normal respiración durante la adquisición de la TAC puede degradar la calidad diagnóstica del estudio, pero contribuye a una mejor concordancia espacial con las imágenes de emisión del estudio PET¹².

Se han intentado distintas maniobras para evitar el artefacto ocasionado por la respiración, como mantener la respiración al final de una espiración normal (que parece que es lo que menos artefactos ocasiona), pero, en general, este artefacto no suele conducir a problemas diagnósticos y podemos ayudarnos de la correlación clínica, la valoración de las imágenes no corregidas y la comparación de las imágenes PET y TAC por separado para valorarlo.

Es posible que la utilización de TAC multicortes y el acortamiento en los tiempos de exploración reduzcan la frecuencia de estos artefactos⁶.

Otros aspectos técnicos a considerar son los diferentes protocolos de reconstrucción de la imagen, las formas de almacenamiento de las mismas y las herramientas de visualización y navegación de la imagen.

Otras cuestiones aún sin resolver se refieren a aspectos económicos, puesto que un sistema PET-TAC cuesta alrededor de 2 millones de dólares, aproximadamente el doble que un PET. ¿Se justificaría el coste de los PET-TAC? ¿Está justificado en términos de incremento de costes y complejidad del estudio? Este precio se reduciría si se extendiera su uso, porque el tiempo medio ahorrado por paciente en un estudio PET realizado en un tomógrafo híbrido es de 20-30 minutos, lo que permite aumentar el número de exploraciones diarias⁴.

Además, parece que es una tecnología costo-efectiva, pues permite disminuir el número de pruebas diagnósticas que son necesarias en casos de PET no concluyentes y para guiar la toma de muestras histológicas, reduciendo los casos de biopsias ciegas. Sin embargo, en

muchos países todavía no se ha demostrado que la PET sola resulte costo-efectiva y muchos estudios PET no son reembolsados por los sistemas de salud públicos y/o privados. A la hora de evaluar el rendimiento de esta técnica, también hay que considerar la experiencia del médico nuclear que interpreta las imágenes. Algunos se preguntan si es adecuado que los nuevos centros adquieran PET-TAC o si deben primero adquirir experiencia con los PET⁷.

V.2. Discusión del meta-análisis

Como se ha indicado, se han contemplado 6 estudios para el MA, 3 de ellos tratan sobre la estadificación ganglionar en cánceres de pulmón de células no pequeñas y 5 de ellos tratan de la re-estadificación tumoral, por lo que hay dos estudios (Vansteekiste y cols.⁷⁶ y Lardinois y cols.²⁹) que cumplen ambos objetivos. El análisis se ha realizado siempre sobre la base de pacientes y no por lesiones.

Como se dijo, en primer lugar se calculó para cada estudio la Se, la Sp y sus intervalos de confianza, los cocientes de probabilidades y la razón del producto cruzado u OR con su intervalo de confianza; también se calculó el intervalo de confianza para el OR ajustado (ORaj). Los 6 estudios (37,5% del total de estudios incluidos en la Revisión) suministraron suficientes datos para calcular las características de la prueba que se investiga y se agregaron estadísticamente.

V.2.1. Control de sesgos de publicación

El índice de Rosenthal demuestra que son necesarios 109 estudios no significativos para anular los resultados significativos obtenidos en el caso de los estudios de re-estadificación tumoral, y 39 estudios no significativos para anular los resultados significativos obtenidos en el caso de los estudios de estadificación ganglionar en el cáncer de pulmón no microcítico.

V.2.2. Análisis de los estudios (meta-análisis)

El factor de correlación de Spearman fue bajo para los 6 estudios incluidos en la síntesis cuantitativa, por lo que se procedió a estudiar la heterogeneidad mediante la prueba Q (Chi

cuadrado). Esta prueba dio homogeneidad para la Se pero no para la Sp. Por ello se quitó el estudio de Hany, que tenía muy baja Sp al tener un número de controles excesivamente bajo.

Al quitar dicho estudio, la Sp ya fue homogénea y se obtuvo, además, un coeficiente de Spearman de $-0,667$, lo que permitía explicar los resultados de los estudios por diferentes puntos de corte (umbrales) utilizando la curva SROC. También la homogeneidad de los estudios restantes ($n=5$) permitía establecer los resultados mediante una estimación puntual sumaria.

La curva SROC realizada para los 5 estudios restantes dio un área bajo la curva de $0,94$ y un valor Q^* de $0,88$, lo que representa un alto poder discriminativo de la prueba analizada (PET-TAC).

La estimación puntual sumaria arrojó unos parámetros diagnósticos elevados (especialmente de la Sp) para los 5 estudios analizados: Se de $0,87$ con un IC al 95% de $0,79$ a $0,92$, y Sp de $0,88$ y un IC de $0,79-0,94$.

V.2.3. Análisis de subgrupos

Debido a la no homogeneidad de la Sp, se procedió a analizar por separado los 3 estudios que trataban de estadificación ganglionar en CPNM y los 5 estudios que trataban de la re-estadificación tumoral.

Los datos obtenidos indican que en el caso de los 5 estudios de re-estadificación tumoral seguía existiendo heterogeneidad de la Sp debido al estudio de Hany. Igualmente, el coeficiente de correlación de Spearman fue bajo en ambos subgrupos. En el caso de los 3 estudios de estadificación ganglionar pulmonar la prueba Q fue homogénea, lo que permitía realizar una estimación puntual sumaria, que mostró los siguientes datos: Se de $0,85$ con un IC al 95% de $0,72$ a $0,92$ para los 3 estudios analizados, y Sp de $0,84$ y un IC de $0,70-0,92$.

El análisis de subgrupos indicó que la precisión diagnóstica de la PET-TAC para la re-estadificación tumoral sistémica (OR = $30,71$; IC al 95%, $9,57-98,57$) era mejor que para la estadificación ganglionar en carcinoma de pulmón de células no pequeñas (OR = $23,20$; IC al 95%, $8,38-64,26$), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Para la estadificación sistémica en general y para enfermos con enfermedad avanzada en particular, al igual que para los estadios menos avanzados, el análisis de subgrupos no se

pudo efectuar debido a la falta de datos separados para estos subgrupos.

El análisis de meta-regresión para los 5 estudios de re-estadificación tumoral reveló asociación con las covariables 1 y 2 (año de publicación y número de enfermos). También hubo cierta asociación entre las covariables 3 y 4 (varianza del lnOR_{aji} y calidad metodológica de los estudios). El resto de combinaciones de todas las demás covariables no reveló asociación significativa.

V.2.4. Análisis de sensibilidad

Se ha pretendido alcanzar un nivel mínimo de homogeneidad en la metodología empleada en los estudios analizados y en los objetivos a cumplir. 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 para nada en cuenta los resultados, eliminando así un posible sesgo de selección.

a) Cuando se hizo un MA alternativo incluyendo los estudios con los intervalos de los OR_{aji} (OR ajustado) para obtener el OR_{ajw} (OR ajustado agregado), se obtuvo un OR_{ajw} de 16,39 para los 6 estudios incluidos en el MA y de 17,69 para los 5 estudios restantes después de excluir el de Hany. La prueba Q dio homogeneidad tanto en un caso como en otro, por lo que se procedió a agregar los estudios siguiendo el modelo de efectos fijos ya que la varianza inter-estudios era negativa en ambos casos.

b) También se realizó un análisis de sensibilidad con los estudios que resultaron del análisis de subgrupos (el grupo de 5 para re-estadificación tumoral y el grupo de 3 para estadificación ganglionar pulmonar) utilizando distintos métodos o programas de MA, tanto de efectos fijos como de efectos aleatorios. Las cifras del OR variaron entre 16,22 y 35,44 en el primer subgrupo, y en el segundo fueron de 16,76 a 23,61.

c) Por último, se realizó otro análisis de sensibilidad eliminando de forma secuencial cada estudio primario para cada programa o metodología empleados en el MA. Para los mismos subgrupos de estudios del caso anterior, las cifras del OR variaron entre 16,82 a 38,09 en el caso del método aleatorio de Dersimonian-Laird, de 14,80 a 29,37 en el caso del método Peto, y de 17,11 a 53,15 en el caso del método de Mantel-Haenszel (MH), para el subgrupo de re-estadificación tumoral. Para

el subgrupo de estadificación ganglionar pulmonar, el OR varió entre 18,08 a 37,65 (Dersimonian-Laird), entre 13,38-23,29 (Peto) y entre 18,01-37,06 (MH).

V.2.5. Análisis acumulativo

Se realizó un MA acumulativo en el cual se va acumulando cada estudio primario en cada programa o metodología utilizados en el MA, se utilizaron los estudios que se incluyeron en el análisis de subgrupos, es decir, los 5 estudios que tratan de la estadificación tumoral y los 3 estudios que se ocupan de la estadificación ganglionar en el CPNM.

En el caso del método de Dersimonian-Laird, al añadir el estudio de Hany²⁶ el OR desciende de 16,07 a 15,18, pero al añadir luego el estudio de Antoch (JAMA)⁶⁰ sube de nuevo a tanto como 38,98, quedando al final un OR de 30,73 (al añadir los estudios de Bristow³⁹ y Lardinois²⁹).

Con el método Peto, la inclusión de los estudios de Bristow³⁹ y Lardinois²⁹ hace que el OR previo de 25,37 quede en una cifra final de 23,08.

Por último, con el método de MH, al añadir el estudio de Hany²⁶ el OR desciende de 16,07 a 15,54, pero al añadir luego el estudio de Antoch (JAMA)⁶⁰ sube de nuevo a 44,52, quedando al final un OR de 35,44 (al añadir los estudios de Bristow³⁹ y Lardinois²⁹).

V.2.6. Resultados finales del meta-análisis

a) En el caso de los 6 estudios incluidos en el MA (todos los estudios) la Se y la Sp agregadas son de 0,89 y 0,84 y el OR de 36, respectivamente, este último obtenido por el método de efectos aleatorios; por el método de efectos fijos (IV) el OR fue de 16,39.

b) Por un lado, tenemos los resultados de la estimación puntual sumaria, que nos daban unos valores para la Se y para la Sp de 0,87 y 0,88, respectivamente, en el caso de los 5 estudios restantes al quitar el de Hany²⁶, y una Se de 0,85 y Sp de 0,84 para el caso de la estadificación ganglionar pulmonar.

El MA realizado con el modelo de efectos fijos (inverso de la varianza o IV) nos dio en el primer caso un OR de 17,69, que fue de 41,45 por el método aleatorio. Por otro lado, la Se agregada fue de 0,88 y la Sp de 0,89, que, como se aprecia, son prácticamente las mismas.

La curva SROC dio un área bajo la curva de 0,94 y un valor Q^* de 0,88, lo que representa un alto poder discriminador de la prueba analizada (PET-TAC), como se indicó anteriormente.

c) Para el subgrupo de los 3 estudios que tratan sobre la estadificación ganglionar pulmonar, el OR obtenido de igual forma que en el caso anterior fue de 17,77, y la Se y la Sp agregadas de 0,85 y 0,84, respectivamente, las mismas que se obtuvieron por la estimación puntual sumaria. El OR obtenido por el método de efectos aleatorio dio una cifra de 23,20. En el análisis de sensibilidad las cifras del OR variaron entre 16,76 a 23,61. En la eliminación secuencial de cada estudio el OR varió entre 18,08 a 37,65 (Dersimonian-Laird), entre 13,38-23,29 (Peto) y entre 18,01-37,06 (MH).

d) Por último, para el subgrupo de 5 estudios (que incluía el de Hany²⁶) y que trataba sobre re-estadificación tumoral los valores de la Se, Sp y OR fueron, respectivamente, de 0,89, 0,87 y 30,71, este último realizado por el método de efectos aleatorios; el modelo de efectos fijos (IV) dio un OR de 16,22. En el análisis de sensibilidad las cifras del OR variaron entre 16,22 y 35,44. En la eliminación secuencial de cada estudio, las cifras del OR variaron entre 16,82 a 38,09 en el caso del método aleatorio de Dersimonian-Laird, de 14,80 a 29,37 en el caso del método Peto, y de 17,11 a 53,15 en el caso del método de Mantel-Haenszel.

Los valores de la Se, la Sp, OR e índice de Youden se pueden apreciar para cada estudio incluido, así como sus valores agregados, en la tabla 22.

El análisis acumulativo demuestra que los estudios de Hany²⁶, Bristow³⁹ y Lardinois²⁹ disminuyen el OR, mientras que los estudios de Antoch lo aumentan, tanto para el caso de re-estadificación tumoral como para el caso de estadificación ganglionar pulmonar.

Los OR agregados obtenidos con el método aleatorio son superiores a los obtenidos con el

método de efectos fijos, si bien adolecen de un intervalo de confianza más ancho (mayor incertidumbre). Como el componente de la varianza inter-estudios fue siempre negativo, nos parecen más apropiados los OR obtenidos con el método de efectos fijos (inverso de la varianza).

Resumiendo los datos agregados obtenidos en el MA, podríamos decir que para los 6 estudios primarios incluidos en la síntesis cuantitativa (todos los estudios incluidos) se obtuvo una Se de 0,89 y una Sp de **0,84**, con un OR de 16,39. Como la Sp no era homogénea se quitó el estudio de Hany, que tuvo el efecto de convertir a la Sp en homogénea, y los nuevos datos obtenidos fueron 0,88 para la Se y **0,89** para la Sp y el OR fue de 17,69, prácticamente igual que antes, si bien aumenta ligeramente la Sp.

En el análisis de subgrupos se obtienen cifras parecidas: en el caso de la re-estadificación tumoral la Se fue de 0,89 y la Sp de **0,87**, y se obtuvo un OR de 16,22. En el análisis de sensibilidad las cifras del OR variaban entre 14,80 y 53,15. En el caso de la estadificación ganglionar pulmonar la Se fue de 0,85 y la Sp de **0,84**, con un OR de 17,77. En el análisis de sensibilidad las cifras del OR variaban entre 13,38 a 37,65. Como se ve y ya se ha comentado, la prueba es ligeramente más útil en el caso de re-estadificación tumoral que en el de la estadificación regional (ganglionar): índices de Youden de 0,76 frente a 0,69.

Como lo que más interesa es que esta prueba sea de alta Sp (para confirmar diagnósticos previos hechos por TAC o PET), hay que señalar que consigue cifras muy buenas, entre 0,84 y 0,89. Por otro lado, la Se está entre 0,85 y 0,89. La *performance* diagnóstica también es buena, con un OR agregado entre 16,22 y 17,77, una curva SROC de área de 0,94 y un valor Q^* de 0,88, con errores estándares pequeños, lo que representa un alto poder discriminador de la prueba analizada (para el caso de los 5 estudios tras quitar el de Hany²⁶).

Tabla 22
Resultados del meta-análisis de los diferentes subgrupos.

Tabla de los 6 estudios incluidos en el meta-análisis

Estudio	Se	Sp	OR	I. de YODEN
Vansteenkiste ⁷⁶	0,81	0,79	16,07	0,60
Hany ²⁶	0,96	0,33	12,00	0,29
Antoch (JAMA) ⁶⁰	0,93	0,95	226,11	0,88
Bristow ³⁹	0,83	0,75	15,00	0,58
Lardinois ²⁹	0,88	0,75	22,00	0,63
Antoch (Rad) ³¹	0,89	0,94	136,00	0,83
AGREGADOS	0,89	0,84	36 (16,39 MEF)	0,73

Tabla de los estudios incluidos en el meta-análisis con la excepción del de Hany y cols.

Estudio	Se	Sp	OR	I. de YODEN
Vansteenkiste	0,81	0,79	16,07	0,60
Antoch (Rad)	0,89	0,94	136,00	0,83
Antoch (JAMA)	0,93	0,95	226,11	0,88
Bristow	0,83	0,75	15,00	0,58
Lardinois	0,88	0,75	22,00	0,63
AGREGADOS	0,87	0,89	41,45 (17,69 MEF)	0,76

Tabla de los 5 estudios que analizan la re-estadificación tumoral

Estudio	Se	Sp	OR	I. de YODEN
Vansteenkiste	0,81	0,79	16,07	0,60
Hany	0,96	0,33	12,00	0,29
Antoch (JAMA)	0,93	0,95	226,11	0,88
Bristow	0,83	0,75	15,00	0,58
Lardinois	0,88	0,75	22,00	0,63
AGREGADOS	0,89	0,87	30,71 (16,22 MEF)	0,76

Tabla que contempla los 3 estudios que analizan la estadificación ganglionar en CPNM

Estudio	Se	Sp	OR	I. de YODEN
Vansteenkiste	0,81	0,79	16,07	0,60
Antoch (Rad)	0,89	0,94	136,00	0,83
Lardinois	0,88	0,75	22,00	0,63
AGREGADOS	0,85	0,84	23,20 (17,77 MEF)	0,69

V. Conclusiones

VI.1. Aspectos de la técnica

¿Es mejor la PET-TAC que la PET sola? La PET ya ha demostrado ser mejor prueba diagnóstica que la TAC en casos de estadificación y detección de recurrencias de diversos tumores, como el cáncer de pulmón, colorrectal, linfomas y cáncer de cabeza y cuello. Se necesitan estudios prospectivos para determinar la utilidad de la PET-TAC frente a la PET sola en cada una de las indicaciones clínicas y el valor añadido de la PET-TAC en cuanto a técnica de diagnóstico por imagen, ya que la mayoría de los estudios no comparan PET-TAC frente a PET⁷⁵. Sin embargo, parece probable que la PET-TAC sea superior a la PET sola dadas las diversas ventajas que esta técnica presenta.

En comparación con la fusión por *software*, la PET-TAC aporta el corregistro exacto de las imágenes procedentes de ambas tecnologías, mayor calidad de imagen y una considerable reducción en el tiempo y personal requeridos para la fusión.

Aún está por resolver si existe un grupo específico de pacientes en los que la PET-TAC debería realizarse antes que otras exploraciones⁹⁸. Se podría usar sólo PET en pacientes en remisión completa, para seguimiento rutinario, mientras que sería conveniente disponer de PET-TAC en hospitales terciarios, para la valoración (estadificación o re-estadificación) de tumores avanzados, así como en la toma de biopsias y planificación de la RT⁴. Son necesarios estudios que valoren el impacto que la utilización de la PET-TAC puede tener en la supervivencia de estos pacientes tras este tratamiento.

La PET-TAC podrá tener, además, un papel importante en el futuro², cuando se utilicen otros radiofármacos PET más específicos que la FDG para los diferentes tumores, pero con los que se visualiza todavía menos anatomía que con la FDG, por lo que la información estructural que aporta la TAC sería fundamental en esos casos.

La PET-TAC es una tecnología en continua evolución. Se esperan nuevos diseños, meca-

nismos más rápidos, con mayor poder de detección, cristales centelleadores con mejores características físicas incluso que los LSO, que, además de una mejora tecnológica, supongan una reducción en el tiempo de la exploración².

Una rápida introducción en el mercado probablemente facilitaría la evolución de la tecnología. Es de esperar que estas mejoras tecnológicas incrementen la efectividad clínica de la PET-TAC y permitan ajustar al máximo la dosis de radiactividad necesaria, para así reducir todo lo posible los eventuales riesgos a que se somete al paciente.

Con la información disponible hasta el momento podemos suponer que esta tecnología va a resultar coste-efectiva, pero es necesario esperar resultados de estudios bien diseñados en nuestro SNS que lo confirmen.

Esta tecnología presenta una cierta limitación técnica dada la infraestructura informática que requiere, tanto en *hardware* como en *software*. Los programas para estudios multimodalidad presentan un rendimiento limitado y cierta dificultad de manejo y navegación a través de las imágenes y datos en varias dimensiones. Son necesarias mejoras en el display de las imágenes y nuevas herramientas de navegación que permitan una visualización de los estudios PET-TAC más eficiente, en menos tiempo y de forma más intuitiva y sencilla.

En los últimos congresos de Medicina Nuclear y Radiología el incremento en el número de resúmenes o *abstracts* sobre PET-TAC ha sido notable, por lo que se prevé que en los próximos años aumente el número de publicaciones originales sobre esta tecnología y se aporten nuevas y más concluyentes pruebas sobre su utilidad diagnóstica y sobre el impacto clínico y económico que puede representar.

VI.2. Análisis cualitativo

Como se ha indicado, en los artículos seleccionados se analiza la utilidad de la PET-TAC en diferentes aspectos del manejo de los pro-

cesos oncológicos. Se seleccionaron 16 artículos y en 3 de ellos^{32,78,79} la prueba se emplea para planificar la RT, mientras que en los demás se estudia la capacidad diagnóstica de esta técnica en varios tumores. Seis trabajos^{29,31,49,76,77,79} se ocupan de la estadificación del cáncer de pulmón no microcítico, dos^{39,73} de pacientes con posible recurrencia de cáncer de ovario, uno³⁴ del carcinoma colorrectal, otro⁷⁸ del cáncer de cabeza y cuello, y en los restantes se incluyen pacientes con diversos tumores. Doce de los estudios incluidos son prospectivos (75%) y 4 retrospectivos (25%); 10 basados en series de casos consecutivos (62,5%), y no consecutivos los otros 6 (37,5%).

En 11 estudios se realiza PET-TAC en tomógrafo híbrido (68,75%); en los otros 5 (31,25%) la PET y TAC se obtienen por separado y las imágenes se fusionan posteriormente por *software*. En estos últimos las imágenes PET se corrigen con el *scan* de transmisión realizado con una fuente externa de Ge-68. Por el contrario, en la exploración practicada en el equipo híbrido se utiliza la TAC para realizar la corrección de la atenuación, aunque en el estudio de Vansteenkiste⁷⁶ se emplean las imágenes PET corregidas con el estudio de transmisión PET para valorar el valor añadido de la TAC en la interpretación de la PET-TAC frente a la PET sola, y no el impacto de la corrección por TAC. En 4 estudios (25%) se realizó la determinación del SUV en las imágenes PET; en los demás, la valoración de la PET sólo fue cualitativa.

No se ha interpretado la PET-TAC a ciegas del resultado del test de referencia en 3 estudios^{49,78,79} (18,75%) y la interpretación del estándar diagnóstico no se realiza a ciegas en 8 estudios^{30,31,39,49,73,75,78,79} (50%).

Nueve trabajos tuvieron un nivel de 2b (ver tabla 22), lo que implica una comparación independiente y ciega, todos los cuales habían pasado por la prueba diagnóstica y el estándar de referencia, y hubo también uno de nivel 3b; todos ellos se corresponden con un grado de recomendación razonable B (62,5% del total). Seis de los 16 estudios (37,5%) tuvieron un nivel de evidencia 4, indicando que la prueba de referencia no se había aplicado independientemente o que no se había hecho de forma ciega, o bien que no se utiliza un estándar de referencia adecuado, lo que se corresponde con un bajo grado de recomendación (grado C).

En estos estudios, por lo tanto, se aprecia que ha habido posible sesgo en 11 de ellos (69%) consistente en la falta de cegamiento. Sin embargo, hubo 10 artículos (62,5%) que se clasifi-

caron como 2b o 3b, lo que implicaba una comparación independiente y ciega de la prueba *index* (PET-TAC) con la de referencia.

VI.3. Análisis cuantitativo

Se han contemplado 6 estudios para el meta-análisis, 3 de ellos tratan sobre la estadificación ganglionar en CPM y 5 de ellos tratan de la re-estadificación tumoral. Hay 2 estudios (Vansteenkiste y cols.⁷⁶ y Lardinois y cols.²⁹) que cumplen ambos objetivos. El análisis se ha realizado siempre sobre la base de pacientes y no por lesiones. Se calculó para cada estudio la Se, la Sp y sus intervalos de confianza, los cocientes de probabilidades y el OR con su IC; también se calculó el IC para el OR ajustado (ORaj). Los 6 estudios (37,5% del total de estudios incluidos en la Revisión) suministraron suficientes datos para calcular las características de la prueba que se investiga y se agregaron estadísticamente (ver tabla 22).

En el caso de los 6 estudios (n total=293 pacientes) incluidos en el meta-análisis (todos los estudios), la Se y la Sp agregadas son de 0,89 y 0,84 y el OR de 36, respectivamente, este último obtenido por el método de efectos aleatorios; por el método de efectos fijos (IV) el OR fue de 16,39.

Los resultados de la estimación puntual sumaria nos dan unos valores para la Se y para la Sp de 0,87 y 0,88, respectivamente, en el caso de los 5 (n total=240 pacientes) estudios restantes (al quitar el de Hany por su extrema baja Sp, que aumentaba la heterogeneidad de los estudios). El OR agregado fue de 41,45, pero por el método de efectos fijos (IV) fue de 17,69. En este caso la curva SROC dio un área bajo la curva de 0,94 y un valor Q* de 0,88, lo que representa un alto poder discriminador de la prueba analizada (PET-TAC).

Analizando ahora por subgrupos, se obtuvieron unos valores de la estimación puntual sumaria tales que arrojaron una Se de 0,85 y una Sp de 0,84 para el caso de la estadificación ganglionar pulmonar (n=3, y n total de pacientes=120), que son prácticamente los mismos valores que los encontrados con el MA de efectos fijos (IV). El OR agregado fue de 23,20. El meta-análisis realizado con el modelo de efectos fijos (inverso de la varianza o IV) nos dio, sin embargo, un OR de 17,77. En el análisis de sensibilidad las cifras del OR variaron entre 16,76 a 23,61. En la eliminación

secuencial de cada estudio el OR varió entre 18,08 a 37,65 (método de Dersimonian-Laird), entre 13,38-23,29 (método de Peto) y entre 18,01-37,06 (método MH).

Por último, para el subgrupo de 5 estudios (que incluía el de Hany) y que trataba sobre re-estadificación tumoral los valores de la Se, la Sp y OR fueron, respectivamente, de 0,89, 0,87 y 30,71, este último realizado por el método de efectos aleatorios; el modelo de efectos fijos (IV) dio un OR de 16,22. En el análisis de sensibilidad las cifras del OR variaron entre 16,22 y 35,44. En la eliminación secuencial de cada estudio las cifras del OR variaron entre 16,82 a 38,09 en el caso del método aleatorio de Dersimonian-Laird, de 14,80 a 29,37 en el caso del método de Peto, y de 17,11 a 53,15 en el caso del método de Mantel-Haenszel.

Resumiendo, diremos que los 6 trabajos incluidos en la síntesis cuantitativa fueron todos (menos uno³⁹ de nivel 4) de nivel 2b, lo que se corresponde con un grado de recomendación aceptable (B). Como lo que más interesa es que esta modalidad diagnóstica sea de alta Sp (para confirmar diagnósticos previos hechos por TAC o PET), hay que señalar que esta prueba consigue cifras muy buenas: entre 0,84 y 0,89. Por otro lado, la Se está entre 0,85 y 0,89. La *performance* diagnóstica también es adecuada, con OR agregado como mínimo entre 16,22 y 17,77 (probablemente los valores reales sean superiores), una curva SROC (para el caso de los 5 estudios tras quitar el de Hany) de área de 0,94 y un valor Q* de 0,88, con errores estándares pequeños, lo que representa un alto poder discriminador de la prueba analizada.

Para concluir, diremos que existen cuestiones aún sin resolver, como se indicó antes, respecto de los aspectos económicos, puesto que un sistema PET-TAC cuesta alrededor de 2 millones de dólares, aproximadamente el doble que un PET⁴.

Por ello, en los EE.UU., Medicare todavía no lo contempla como una indicación única y factura por separado la PET y la TAC¹⁰³.

¿Se justifica el coste de la PET-TAC? ¿Está justificado en términos de incremento de costes y complejidad del estudio? El coste por paciente se reduciría si se extendiera su uso,

porque el tiempo medio ahorrado por paciente en un estudio PET realizado en un tomógrafo híbrido es de 20-30 minutos, lo que permite aumentar el número de exploraciones diarias⁴. Es decir, con un tomógrafo híbrido PET-TAC en una jornada de 8 horas se podrían examinar de 16 a 20 pacientes, quizás más, prácticamente casi el doble que con la PET sola¹⁰³. Ello determinaría que los costes se aproximarán a los de la PET sola. Otra cuestión es si hay que realizar un TAC diagnóstico (y no se usa sólo la TAC para realizar la fusión), en cuyo caso podrían aumentar de nuevo los costes (hay que tener en cuenta que, además de un médico nuclear, se necesitaría un radiólogo para la interpretación de las imágenes).

Por ello, existen autores¹⁰⁴ que opinan que una *cuestión definitoria*, que tiene muchas repercusiones aparte de la económica, es el tipo de TAC que se quiere realizar. Ya se dijo en la discusión de este trabajo que es fundamental diseñar protocolos o algoritmos diagnósticos para establecer si es necesario o no realizar estudios TAC diagnósticos previos a todos los pacientes que posteriormente van a ser sometidos a PET-TAC.

Además, parece que es una tecnología costo-efectiva, pues permite disminuir el número de pruebas diagnósticas que son necesarias en casos de PET no concluyentes, y para guiar biopsias, reduciendo los casos de biopsias ciegas. Sin embargo, en muchos países todavía no se ha demostrado que la PET resulte costo-efectiva y muchos estudios PET no son reembolsados por los sistemas de salud públicos y/o privados. Algunos se preguntan si es adecuado que los nuevos centros adquieran PET-TAC o si deben primero adquirir experiencia con los PET⁷.

Por todo ello, estimamos conveniente que se realicen estudios de coste-efectividad de esta nueva modalidad tecnológica bien diseñados y que se establezcan correctamente las indicaciones de la PET-TAC, delimitando cuándo es necesario realizar además un TAC diagnóstico, con el propósito de evitar la duplicidad, el posible solapamiento o bien la realización de intervenciones diagnósticas no indicadas en su caso, con las molestias y riesgos inherentes para el paciente, además del coste innecesario.

Anexo I

Tabla 23

Características generales de los estudios incluidos, niveles de calidad y grados de recomendación

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	N.º de sujetos A/ casos B/ controles	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Grupo de comparación claramente identificado = o >1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los estándares diagnósticos	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Cohade C ³⁴ , 2003 Ca. colorrectal	A/ 45 B/ 0	Retrospectivo. Serie de casos consecutivos	Estadificación (1) y Re-estadificación (44)	-	+	+	+	2b	B
Ciernik IF ³² , 2003 Varias localizaciones	A/ 39 CC (12) P (6) U (8) R (6) A (7) B/ 0	Prospectivo. Serie de casos consecutivos	Planificación de la RT	-	-	+	+	2b	B
Antoch G ³¹ , 2003 Ca. pulmón célula no pequeña	A/ 27 B/ 0	Prospectivo. Serie de casos no consecutivos	Estadificación (19) y Re-estadificación (8)	-	+	+	-	2b	B
Bristow RE ³⁹ , 2003 Ca. epitelial ovario	A/ 22 B/ 0	Prospectivo. Serie de casos consecutivos	Re-estadificación por ↑ Ca 125 con TAC negativa	-	+	+	-	4	C

Tabla 23 (continuación)

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	N.º de sujetos A/ casos B/ controles	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Grupo de comparación claramente identificado = o >1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los estándares diagnósticos	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Bar-Shalom R ³⁰ , 2003 Varias localizaciones	A/ 204 NPS (20) P (64) GI (34) L (33) GU (16) MA (13) Pi (10) S (5) CC (4) N (2) TOD (2) MES (1) B/ 0	Prospectivo. Serie de casos consecutivos	Detección primaria de malignidad (20), Estadificación (35), Re-estadificación (149)	-	-	+	-	4	C
Picchio M ⁷³ , 2003 Carcinoma avanzado de ovario	A/ 25 B/ 0	Prospectivo. Serie de casos no consecutivos	Re-estadificación tras cirugía y/o quimioterapia	-	+	+	-	3b	B
Hany TF ²⁶ , 2002 Varias localizaciones	A/ 53 P (26) CC (14) C (3) MA (2) R (1) SEM (1)	Prospectivo. Serie de casos consecutivos	Estadificación (30) y Re-estadificación (23)	-	+	+	+	2b	B

Tabla 23 (continuación)

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	N.º de sujetos A/ casos B/ controles	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Grupo de comparación claramente identificado = o >1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los estándares diagnósticos	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
	U (1) CE (1) L (2) B/ 0								
Israel O ⁷⁴ , 2003 Varias localizaciones	A/ 91 L (36) P (23) GI (14) Otros (18) B/ 0	Serie de casos consecutivos	Estadificación (11) y Re-estadificación (80)	-	+	+	+	2b	B
Charron M ⁷⁵ , 2000	A/ 32 P (6) PA (6) L (4) CC (4) CO (3) E (3) MEL (2) S (1) C (1) GU (1) RN (1) B/ 0	Retrospectivo. Serie de casos no consecutivos	Detección primaria de malignidad y Estadificación	-	-	+	-	4	C

Tabla 23 (continuación)

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	N.º de sujetos A/ casos B/ controles	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Grupo de comparación claramente identificado = o >1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los estándares diagnósticos	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Vansteenkiste JF ⁷⁶ , 1998 Ca. pulmón célula no pequeña	A/ 55 B/ 0	Prospectivo. Serie de casos no consecutivos	Estadificación ganglionar regional	-	+	+	+	2b	B
Wahl RL ⁷⁷ , 1994 Ca. pulmón célula no pequeña	A/ 23 B/ 0	Prospectivo. Serie de casos no consecutivos	Detección primaria de malignidad y Estadificación	-	+	+	+	2b	B
Nishioka T ⁷⁸ , 2002 Ca. cabeza y cuello	A/ 21 B/ 0	Retrospectivo. Serie de casos no consecutivos	Planificación de la RT	-	-	-	-	4	C
Lardinois D ²⁹ , 2003 Ca. pulmón célula no pequeña	A/ 49 B/ 0	Prospectivo. Serie de casos consecutivos	Estadificación inicial	-	+	+	+	2b	B
Cohade C ⁴⁹ , 2003 Lesiones malignas pulmonares < 5 cm.	A/ 36 P (19) Mts (17) B/ 0	Retrospectivo. Serie de casos consecutivos	Comparar exactitud espacial de PET y TAC en lesiones pulmonares < 5 cm.	-	-	-	-	4	C

Tabla 23 (continuación)

Estudio (autor, año, tipo de tumor y localización)	N.º de sujetos A/ casos B/ controles	Tipo de estudio	Indicaciones contempladas	Grupo de comparación claramente identificado = o >1, libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los estándares diagnósticos	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Vanuytsel LJ ⁷⁹ , 2000 Ca. pulmón célula no pequeña	A/ 73 B/ 0	Prospectivo. Serie de casos consecutivos	Planificación de la RT	-	+	-	-	4	C
Antoch G ⁶⁰ , 2003 Varias localizaciones	A/ 98 P (29) TOD (12) CC (13) MEL (13) GU (8) GI (6) MES (6) H (3) HU (2) B/ 0	Prospectivo. Serie de casos consecutivos	Estadificación (82) y Re-estadificación (16)	-	+	+	+	2b	B

Abreviaturas: A = ano; C = colon; CC = cabeza y cuello; CE = cérvix; CO = colangiocarcinoma; E = esófago; GI = gastrointestinal; GU = genitourinario; H = hígado; HU = hueso; L = linfoma; MA = mama; MEL = melanoma; MES = mesotelioma; Mtxs = metástasis; N = neuroendocrino; NPS = nódulo pulmonar solitario; P = pulmón; PA = páncreas; Pi = piel; R = recto; RN = renal; S = sarcoma; SEM = seminoma; TOD = tumor origen desconocido; U = útero.

Tabla 24

Datos generales de los estudios incluidos: modalidad tecnológica y detalles técnicos

Id	Autor y año	N o número de pacientes	Tipo de tumor	Modalidad	Técnica	¿Se ha realizado TAC diagnóstica aparte de la PET-TAC?	¿La TAC de la PET-TAC fue con o sin contraste?	¿La corrección de la atenuación de la PET se ha hecho con TAC o con una fuente externa?	Si se ha realizado SUV, indicarlo y dar las cifras (intervalos)
1	Cohade y cols. ³⁴ , 2003	N = 45	Colorrectal	Diagnóstico	PET-TAC	No	Sin contraste	Fuente externa de ⁶⁸ Ge	No
2	Ciernik y cols. ³² , 2003	N = 39 12 cabeza y cuello 6 pulmón 8 ginecológicos 13 colorrectales	Varios (RT)	Planificación de la RT	PET-TAC	No	Sin contraste	TAC	No
3	Antoch y cols. ³¹ , 2003 incl. en MA	N = 27 estadificación ganglionar (N) inicial	Cáncer de pulmón no microcítico	Diagnóstico	PET-TAC	No	Se inyectó contraste oral e iv. para la PET-TAC	TAC	Sí†
4	Bristow y cols. ³⁹ , 2003 incl. en MA	N = 22	Ovario	Diagnóstico	PET-TAC	Sí	Con contraste (contraste oral en todos, salvo en los 5 primeros casos)	TAC	No
5	Bar-Shalom y cols. ³⁰ , 2003	N = 204 64 pulmón 34 gastrointestinales 33 linfomas	Varios	Diagnóstico	PET-TAC	Sí	Para correregistro con PET, TAC sin contraste. TAC diagnóstica con contraste	TAC	No

Tabla 24 (continuación)

Id	Autor y año	N o número de pacientes	Tipo de tumor	Modalidad	Técnica	¿Se ha realizado TAC diagnóstica aparte de la PET-TAC?	¿La TAC de la PET-TAC fue con o sin contraste?	¿La corrección de la atenuación de la PET se ha hecho con TAC o con una fuente externa?	Si se ha realizado SUV, indicarlo y dar las cifras (intervalos)
		20 NPS 16 genitourinarios 13 mama 10 piel 5 sarcomas 4 cabeza-cuello 2 TOD 1 mesotelioma 2 neuroendocrinos							
6	Picchio y cols. ⁷³ , 2003	25 recurrencias	Ovario	Diagnóstico	FUSIÓN	Sí**	Con contrastes oral e iv	Fuente externa de ⁶⁸ Ge	Sí. 2,89-12,89
7	Hany y cols. ²⁶ , 2002 incl. en MA	N = 53 19 pulmón 13 recurrencias varias 19 cabeza y cuello	Varios	Diagnóstico	PET-TAC	No	No se especifica	No se especifica. Se supone que a partir de la TAC	No
8	Israel y cols. ⁷⁴ , 2002	N = 91 36 linfomas 23 pulmón 14 gastrointestinales 18 otros	Varios	Diagnóstico	PET-TAC	Sí	Con contraste	TAC	No

Tabla 24 (continuación)

Id	Autor y año	N o número de pacientes	Tipo de tumor	Modalidad	Técnica	¿Se ha realizado TAC diagnóstica aparte de la PET-TAC?	¿La TAC de la PET-TAC fue con o sin contraste?	¿La corrección de la atenuación de la PET se ha hecho con TAC o con una fuente externa?	Si se ha realizado SUV, indicarlo y dar las cifras (intervalos)
9	Charron y cols. ⁷⁵ , 2000	N = 32 4 linfomas 3 colangiocarcinomas 2 melanomas 1 sarcoma 6 páncreas 6 pulmón 1 colon 1 renal 1 próstata 4 cabeza y cuello 3 esófago	Varios	Diagnóstico	PET-TAC	No	Sin contraste	TAC	No
10	Vansteenkiste y cols. ⁷⁶ , 1998 incl. en MA	N = 56	Pulmón no microcítico	Diagnóstico	FUSIÓN	Sí**	Para corrección con PET, TAC sin contraste. TAC diagnóstica con contraste	Fuente externa de ⁶⁸ Ge	No
11	Wahl y cols. ⁷⁷ , 1994	N = 23	Pulmón no microcítico	Diagnóstico	FUSIÓN	Sí**	TAC diagnóstica con contraste	Fuente externa de ⁶⁸ Ge	Sí 6,82 ± 0,983
12	Nishioka y cols. ⁷⁸ , 2002	N = 21 12 orofaríngeos 9 nasofaríngeos	Oro y nasofaríngeos (RT)	Planificación de la RT	FUSIÓN	No***	No se especifica	No se especifica	No

Tabla 24 (continuación)

Id	Autor y año	N o número de pacientes	Tipo de tumor	Modalidad	Técnica	¿Se ha realizado TAC diagnóstica aparte de la PET-TAC?	¿La TAC de la PET-TAC fue con o sin contraste?	¿La corrección de la atenuación de la PET se ha hecho con TAC o con una fuente externa?	Si se ha realizado SUV, indicarlo y dar las cifras (intervalos)
13	Lardinois y cols. ²⁹ , 2003 incl. en Ma	N = 49	Pulmón no microcítico	Diagnóstico	PET-TAC	TAC diagnóstica previa con contraste	Sin contraste	TAC	No
14	Cohade y cols. ⁴⁹ , 2003	N = 36 19 cáncer de pulmón 17 mts pulmonares	Pulmón no microcítico	Diagnóstico	PET-TAC	No	No se especifica	TAC	No
15	Vanuytsel y cols. ⁷⁹ , 2000	N = 73	Pulmón no microcítico (RT) (fusión)	Planificación de la RT	FUSIÓN	Sí**	Con contraste	Fuente externa de ⁶⁸ Ge*	No
16	Antoch y cols. ¹⁰⁵ , 2003 incl. en Ma	N = 98 29 pulmón 12 TOD 13 cabeza y cuello 13 melanomas 8 genitourinarios 6 gastrointestinales 6 mesoteliomas 3 hepáticos 2 óseos	Varios	Diagnóstico	PET-TAC	No	Con contraste	TAC	Sí†

* Basado en datos de anteriores trabajos publicados por el mismo grupo. ** No se utilizó una cámara híbrida PET-TAC, sino que se realizó una comparación visual y/o mediante software de fusión. *** TAC sólo para planificar la RT. † SUV >2,5 como criterio de malignidad, pero no aportan cifras.

Tabla 25
Descripción de los resultados de los estudios incluidos

WAHL RL y cols. Radiology 1994;191:371-377						
Tipo de tumor y localización			Carcinoma de pulmón no microcítico			
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento			No se especifica			
Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas: Detección primaria de malignidad y Estadificación					
	Estadificación T (tumor)		Estadificación N (ganglionar)			
			Mediastino		Mediastino + hilios pulmonares	
	TAC	PET	TAC	PET	TAC	PET
Se	97,5% (80-99,7%)	97,5% (80,0-99,7%)	64% (35-85%)	82% (52-95%)	62%	85%
Sp	10,2% (1,1-54,3%)	90,0% (46,3-98,9%)	44% (23-67%)	81% (57-93%)	36%	86%
VPP	81,6% (62,1-92,3%)	97,5% (80,0-99,7%)	44% (23-67%)	75% (47-91%)	44%	85%
VPN	50,0% (5,5-94,5%)	90,0% (46,3-98,9%)	64% (35-85%)	87% (62-96%)	45%	88%
PD	80,3% (61,2-91,4%)	96,0%(80,5-99,3%)	52% (34-69%)	81% (63-92%)	48%	85%
CPP	1,09 (0,80-1,23)	9,75 (0,70-135,34)	1,13 (0,53-1,88)	4,36 (1,52-12,56)	0,97	6,1
CPN	0,25 (0,03-34,51)	0,03 (0,00-0,43)	0,83 (0,39-2,57)	0,22 (0,06-0,81)	1,1	0,2
OR	4,43 (0,08-255,44)	351 (6,10-20182,83)	1,36 (0,28-6,58)	19,5 (2,69-141,35)	0,88	30,5
<p>Comentarios:</p> <p>No se utilizó una cámara híbrida PET-TAC, sino que se realizó una comparación visual entre ambos métodos por separado.</p> <p>La PET+TAC cambió la interpretación de la PET y TAC solas en 32 y 72% de pacientes, respectivamente. La PET es superior estadísticamente a la TAC en la estadificación mediastínica y de mediastino e hilios (Test McNemar, $p < 0,05$ y $p < 0,03$, respectivamente.) Cuando la PET es negativa y la TAC es positiva, el VPN de la PET es del 100%; si la PET es claramente positiva y la TAC presenta alteraciones mínimas, el VPP de la PET es del 100%. El SUV de las lesiones malignas es superior al de las lesiones benignas (diferencia estadísticamente significativa entre la media del SUV en lesiones malignas vs benignas, $p < 0,04$).</p> <p>En la localización de lesiones, la fusión PET+TAC con mayor rendimiento fue la digital.</p> <p>Prevalencia tumoral: 80%; prevalencia afectación ganglionar mediastínica: 40,7%.</p>						

Tabla 25 (continuación)

VANSTEENKISTE JF y cols. Eur J Nucl Med 1998;25:1495-1501							
Tipo de tumor y localización				Cáncer de pulmón no microcítico			
Porcentaje de pacientes en los que la PET+TAC ha cambiado el tratamiento				No se especifica			
Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas: Estadificación ganglionar						
	Localización de ganglios individuales				Estadio N (ganglionar)		
	TAC	PET	PET+TAC* visual	PET+TAC* fusión	TAC	PET	PET+TAC* visual o fusión
Se	50% (38-62%)	63% (51-74%)	67% (54-77%)	67% (54-77%)			81% (66-91%)
Sp	92% (89-94%)	95% (93-97%)	97% (94-98%)	97% (94-98%)			79% (57-92%)
VPP	47% (35-59%)	64% (52-75%)	73% (60-83%)	73% (60-83%)			88% (73-95%)
VPN	93% (90-95%)	95% (92-97%)	95% (93-97%)	95% (93-97%)			68% (47-84%)
PD	87% (84-90%)	91% (89-94%)	93% (90-95%)	93% (90-95%)	64%	50%	80% (68-89%)
CPP	6,37 (4,23-9,6)	13,06 (8,25-20,68)	16,24 (11,35-32,64)	16,24 (11,35-32,64)			3,85 (1,59-9,33)
CPN	0,54 (0,41-0,71)	0,39 (0,27-0,54)	0,35 (0,24-0,5)	0,35 (0,24-0,5)			0,24 (0,12-0,48)
OR	11,74 (6,34-21,72)	33,89 (17,10-67,16)	55,73 (26,49-117,27)	55,73 (26,49-117,27)			16,07 (4,06-63,63)
Análisis estadístico (Test McNemar)	TAC vs PET: p = 0,0315 TAC vs PET+TAC visual y PET+TAC fusión, p = 0,0021				TAC vs PET: p = 0,0626 TAC vs PET+TAC visual: p = 0,0164 TAC vs PET+TAC fusión: p = 0,0096		
Prevalencia: 66,1%. Comentarios: La obtención de imágenes PET+TAC mediante un software de fusión no aporta más información a la confrontación visual. La PET+TAC es más exacta, fundamentalmente para reducir la sobreestadificación provocada por la TAC sola y la infraestadificación provocada por la PET sola. La PET o la PET+TAC negativas eliminarían la necesidad de mediatinoscopia, dado su alto VPN. La PET o la PET+TAC positivas deben confirmarse por dicho método.							

* No se utilizó una cámara híbrida PET-TAC, sino que se realizó una comparación entre ambos métodos por separado.

En gris: Datos no suministrados ni calculables.

Tabla 25 (continuación)

CHARRON M y cols. Clin Nucl Med 2000;25:905-910	
Tipo de tumor y localización	Varias localizaciones
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento	28%
Indicaciones clínicas: Detección primaria de malignidad y Estadificación	
<p><i>Comentarios:</i> En 10 pacientes (31%) la PET-TAC descubrió lesiones no interpretadas como malignas por la PET por separado. La PET-TAC localizó de forma precisa 13 lesiones, mejorando la planificación del tratamiento quirúrgico en 9 pacientes (28%).</p> <p><i>Limitaciones:</i> Estudio retrospectivo que no comparó la imagen PET-TAC con PET o TAC realizadas en otros tomógrafos. Las imágenes fueron analizadas por un solo facultativo. En las lesiones metastásicas no hubo confirmación histológica.</p>	

Tabla 25 (continuación)

NISHIOKA T y cols. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;53:1051-1057	
Tipo de tumor y localización	Cáncer de cabeza y cuello
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento	En 2 pacientes (11%) por modificación del volumen a irradiar. En 15 pacientes (71%) se realizó una irradiación conservadora de parótidas dados los datos de la fusión. En otro paciente se realizó una irradiación profiláctica por los datos de la fusión.
Indicaciones clínicas: Planificación de la radioterapia	
<p><i>Comentarios:</i> La fusión PET+TAC/MRI* cambió la estadificación ganglionar (N) en 4 casos (19%). Tres de los 21 tumores no fueron detectados ni por PET, ni TAC, ni RM.</p>	

* No se utilizó una cámara híbrida PET-TAC, sino que se realizó una comparación visual entre ambos métodos por separado.

Tabla 25 (continuación)

VANUYTSEL LJ y cols. Radiotherapy and Oncology 200;55:317-324				
Tipo de tumor y localización			Cáncer de pulmón no microcítico	
Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas: Planificación de la RT			
	Estadificación ganglionar (n = 988 lesiones)*			
	TAC	PET	PET+TAC**	p
Se	47% (37-58%)	72% (62-80%)		
Sp	94% (92-95%)	98% (97-99%)		
VPP	44% (34-54%)	76% (66-84%)		
VPN	95% (93-96%)	97% (96-98%)		
PD	90% (88-92%)	95% (94-97%)		<0,001 (test McNemar)
CPP	7,86 (5,6-11,03)	32,32 (20,56-50,82)		
CPN	0,56 (0,46-0,69)	0,29 (0,21-0,4)		
OR	13,98 (8,49-23,03)	112,51 (59,30-213,47)		
Cálculo correcto volumen tumoral	75%	—	89%	0,005 (t Student)
<p>Comentarios: La PET+TAC, al localizar mejor las lesiones, cambió el volumen a irradiar correctamente en 36 pacientes. Dosimetría: Reducción de la dosis en $29 \pm 18\%$ ($p = 0,002$) y el V_{lung} (20) en $25 \pm 18\%$ ($p = 0,001$) (t Student).</p>				

* Datos de 105 pacientes analizados en estudios previos (Vansteenkiste y cols., 1998).

** No se utilizó una cámara híbrida PET-TAC, sino que se realizó una confrontación visual de PET y TAC por separado.

En gris: Datos no suministrados ni calculables.

Tabla 25 (continuación)

ANTOCH G y cols. Radiology 2003;229:526-533									
Tipo de tumor y localización					Cáncer de pulmón de célula no pequeña				
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento					Respecto a la TAC, 19% Respecto a la PET, 15%				
Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas: Estadificación (n = 19) y Re-estadificación (n = 8)								
	T (tumor) n = 16			N (ganglios linfáticos) n = 27			Estadificación TNM global		
	PET	TAC	PET-TAC	PET	TAC	PET-TAC	PET	TAC	PET-TAC
Se				89% (57-98%)	70% (40-89%)	89% (57-98%)			
Sp				89% (67-97%)	59% (36-78%)	94% (74-99%)			
VPP				80% (49-94%)	50% (27-73%)	89% (57-98%)			
VPN				94% (73-99%)	77% (50-92%)	94% (74-99%)			
PD	75%	75%	94%	89% (72-96%)	63% (42-78%)	93% (77-98%)	74%	70%	96%
CPP				8,0 (2,12-30,16)	1,7 (0,85-3,42)	16,0 (2,35-109%)			
CPN				0,13 (0,02-0,8)	0,51 (0,18-1,45)	0,12 (0,02-0,75)			
OR				64,0 (5,02-816,48)	3,33 (0,63-17,57)	136 (7,51-2462,91)			
<p>Comentarios:</p> <p>La PET-TAC se mostró superior a la TAC y a la PET por separado tanto para el estadio T como para el N. En el estadio M, la TAC se mostró superior a la PET al detectar 2 metástasis pulmonares <1 cm.</p> <p>El VPN de la PET-TAC implica que un resultado negativo evitaría la realización de mediastinoscopia, mientras que uno positivo debería confirmarse por dicho método.</p> <p>En la comparativa de estadificación global, la PET-TAC fue superior a la TAC (96% vs 70%, p = 0,08 según el test de McNemar) y a la PET (96% vs 74%, p = 0,031 según el test de McNemar). La PET-TAC cambió el estadio tumoral en 30% de pacientes (en comparación a la TAC sola) y en 26% pacientes (en comparación a la PET sola). PET, TAC y PET-TAC fueron analizados por separado por tres grupos distintos, uno para cada modalidad.</p>									

En gris: Datos no suministrados ni calculables.

Tabla 25 (continuación)

ANTOCH G y cols. JAMA 2003;290:3199-3206																
Tipo de tumor y localización										Varias localizaciones						
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento										12,2% La RM ha cambiado el estadio de un 2% de pacientes						
Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas: Estadificación inicial (n = 82) y Re-estadificación (sospecha de recurrencia) (n = 16)															
	Estadio T (tumor)		Estadio N (ganglios)		Estadio M (metástasis a distancia)										Global (TNM)	
					Total		Pulmón		Hígado		Hueso		Otros			
	PET-TAC	RM	PET-TAC	RM	PET-TAC	RM	PET-TAC	RM	PET-TAC	RM	PET-TAC	RM	PET-TAC	RM	PET-TAC	RM
Se			95% (83-99%)	79% (65-89%)	93% (80-97%)	90% (77-96%)	89%	82%	86%	93%	62%	85%	73%	67%		
Sp			92% (82-96%)	78% (66-87%)	95% (86-98%)	95% (86-98%)	94%	94%	96%	95%	96%	92%	99%	98%		
VPP			88% (75-95%)	70% (56-82%)	93% (80-97%)	92% (80-97%)	86%	85%	80%	76%	73%	61%	92%	83%		
VPN			96% (88-99%)	85% (73-92%)	95% (86-98%)	93% (84-97%)	96%	93%	98%	99%	94%	98%	95%	94%		
PD	80% (66-91%)	52% (37-67%)	93% (86-97%)	79% (70-86%)	94% (87-97%)	93% (86-97%)	93%	91%	95%	95%	92%	91%	95%	93%	77% (67-85%)	54% (44-64%)
CPP			11,19 (4,8-26)	3,61 (2,2 -6)	17,88 (5,9-54)	17,40 (5,7-52,6)	14,8	13,7	21,5	18,6	15,5	10,6	73	33,5		
CPN			0,06 (0,01-0,22)	0,26 (0,14-0,5)	0,08 (0,03-0,24)	0,11 (0,04-0,27)	0,12	0,19	0,15	0,07	0,4	0,16	0,27	0,34		
OR			199,8 (36,8-385)	13,71 (5,1-37)	226,11 (43,3-1181)	165 (34,8-781)	123,33	72,11	113,16	124,0	38,75	66,25	270,37	98,53		

Comentarios:
La PET-TAC muestra una exactitud diagnóstica estadísticamente superior en la estadificación T, N y globalmente (p<0,001, test de McNemar). No hay diferencias significativas en el estadio M (p = 0,99), aunque parece que la PET-TAC es más exacta en pulmón, y la RM en hígado y hueso.

En gris: Datos no suministrados ni calculables.

Tabla 25 (continuación)

BAR-SHALOM R y cols. J Nucl Med 2003; 44:1200-1209	
Tipo de tumor y localización	Varias localizaciones
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento	25%
Indicaciones clínicas: Detección primaria de malignidad (n = 20), estadificación (n = 35), re-estadificación (n = 149)	
<p><i>Comentarios:</i> La PET-TAC aportó información adicional (localización precisa, caracterización de las lesiones y detección de nuevas lesiones) en 99 pacientes (49%), 178 lesiones (30%), respecto a la PET y a la TAC por separado, siendo significativo en abdomen ($p^* < 0,003$) y en tumores gastrointestinales ($p^* < 0,05$). La PET-TAC cambió el manejo clínico (cambio de tratamiento, exclusión de cáncer, biopsia o cirugía dirigidas) en 28 pacientes (14%). La PET-TAC modificó la interpretación de 178 lesiones (30%), de las cuales fue correcta en 169 (95%), con un error diagnóstico global de 1,4%. La información adicional aportada por la PET-TAC evitó otras exploraciones en 5 pacientes con hallazgos equívocos con PET sola; indujo a procedimientos invasivos en 7 pacientes, confirmándose malignidad en 4 de ellos. En 16, la PET-TAC permitió planificar la estrategia terapéutica (en 4 se indicó cirugía; en 1, cirugía de metástasis hepática única; en 5 se indicó QT y en 6 se inició o se modificó la pauta de RT; ninguno de ellos previstos antes de la PET-TAC).</p> <p><i>Limitaciones:</i> Sólo hubo confirmación objetiva de 24 lesiones; en 154, seguimiento clínico y/o radiológico. No se analizan parámetros diagnósticos ni se comparan con otros métodos.</p>	

* Test de X^2 .

Tabla 25 (continuación)

BRISTOW RE y cols. <i>Gynecologic Oncology</i> 2003;90:519-528		
Tipo de tumor y localización		Carcinoma epitelial de ovario
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento		No se especifica
Parámetros diagnósticos PET-TAC	Indicaciones clínicas: Recurrencia sospechada por aumento de marcador tumoral y TAC negativa o equívoca	
	Paciente por paciente (N = 22)	Lesión por lesión (N = 123)
Se	83,3% (61-94%)	60,5% (50-70%)
Sp	75% (30-95%)	95,2% (84-99%)
VPP	93,8% (72-99%)	96,1% (87-99%)
VPN	50% (19-81%)	55,5% (44-67%)
PD	81,8% (62-93%) p* = 0,046	72,4% (64-80%) p* < 0,001
CPP	3,33 (0,60-18,43)	12,70 (3,25-49,69)
CPN	0,22 (0,08-0,65)	0,41 (0,31-0,55)
OR	15 (1,14-198,05)	30,63 (0,91-135,67)
<p><i>Comentarios y limitaciones:</i> La PET-TAC muestra una alta sensibilidad y valor predictivo positivo para detectar enfermedad macroscópica potencialmente resecable en estos pacientes, lo cual podría facilitar una cirugía citorréductiva completa. (Se considera enfermedad macroscópica si el tamaño en el estudio histológico >1 cm; y negativa si se trata de focos subcentimétricos.) La PET-TAC no identificó lesiones <0,7 cm. No se compara con otros métodos de imagen, sino que se seleccionan sólo los casos en los que la TAC es negativa o no concluyente.</p>		

* Test exacto de Fisher.

Tabla 25 (continuación)

CIERNIK IF y cols. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2003;57:853-863					
Tipo de tumor y localización		Varias localizaciones			
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento 1 t Student 2 Test Wilcoxon 3 Coeficiente de correlación de Spearman		En el 56% (22/39) la PET-TAC cambió el GTV con respecto a la TAC sola ($p^1 < 0,01$ para aumento o reducción), lo que supuso una alteración $>20\%$ en la planificación en el 46% casos (18/39) ($p^1 < 0,01$ para aumento o reducción). Cambió la dosis total al tumor ($p^2 < 0,07$) y a las áreas de potencial invasión microscópica ($p^2 = 0,03$). En el 16% de casos (metástasis a distancia) cambió la estrategia del tratamiento a paliativo, curativo o no RT. Cambió la estrategia, la dosis o el volumen a irradiar en el 63% (25/38). Disminuyó la media del volumen a irradiar interobservador de 25,7 a 9,2 cm ³ , con reducción de desviación estándar de 38,3 a 13,3 cm ³ ($p^3 = 0,02$).			
Parámetros estudiados referidos a la PET-TAC	Indicaciones clínicas: Planificación de la radioterapia				
	Cabeza-cuello (n = 12)	Pulmón (n = 6)	Ginecológico (n = 8)	Recto (n = 6)	Ano (n = 7)
Aumento del GTV $>25\%$ con respecto a la TAC sola	17%	17%	25%	50%	43%
Reducción del GTV $>25\%$ con respecto a la TAC sola	33%	67%	25%	17%	14%
Media cambios GTV*	32% ± 11%	35% ± 17%	25% ± 8%	50% ± 22%	34% ± 15%
Aumento del PTV $>20\%$ con respecto a la TAC sola	25%	17%	12%	33%	43%
Disminución del PTV $>20\%$ con respecto a la TAC sola	25%	50%	12%	17%	14%
Media cambios PTV*	20% ± 5%	26% ± 12%	20% ± 10%	20% ± 8%	18% ± 6%
<p>Comentarios: La mejor planificación permite que se irradie efectivamente el lecho tumoral, preservando mejor los tejidos vecinos.</p> <p>Limitaciones: La limitada resolución espacial de la PET hace que se escapen lesiones microscópicas, sobre todo en los bordes del tumor. Ausencia de <i>gold-standard</i> histológico para determinar exactamente la extensión del tumor. No hubo seguimiento clínico para establecer la efectividad de la RT. No hubo cegamiento.</p>					

GTV: Volumen tumor primario; PTV: Volumen diana planificado.

* Media ± intervalo de confianza al 95%.

Tabla 25 (continuación)

ISRAEL O y cols. J Nucl Med 2002;43:1129-1136			
Tipo de tumor y localización		Varias localizaciones	
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento		No se especifica	
Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas: Estadificación (n = 11) y Re-estadificación (n = 80)		
	Lesión por lesión (n = 201)		
	PET	TAC	PET/TAC*
Se	89% (83-93%)	87% (80-92%)	98% (93-100%)
Sp	74% (62-83%)	25% (16-36%)	53% (31-74%)
VPP	88% (81-92%)	71% (63-77%)	93% (86-96%)
VPN	76% (64-85%)	47% (32-63%)	82% (52-94%)
PD	84% (78-89%)	67% (60-73%)	92% (86-95%)
CPP	3,40 (2,25-5,14)	1,15 (0,99-1,34)	2,08 (1,26-3,45)
CPN	0,15 (0,09-0,24)	0,54 (0,32-0,89)	0,04 (0,01-0,14)
OR	22,78 (10,54-49,22)	2,14 (1,01-4,54)	57,38 (10,56-311,81)
<p><i>Comentarios:</i> La PET-TAC caracterizó y localizó correctamente el 52% de las lesiones equívocas por PET o TAC solas. La PET no detectó lesiones <15 mm.</p>			

* Excluidas las lesiones equívocas.

Tabla 25 (continuación)

COHADE C y cols. J Nucl Med 2003;44:1797-1803						
Tipo de tumor y localización				Carcinoma colorrectal		
Indicaciones clínicas: Re-estadificación tras tratamiento						
Parámetros diagnósticos	Lesión por lesión (n = 122)			Paciente por paciente (n = 36)		
				Global		
	PET	PET-TAC	p*	PET	PET-TAC	p*
Se	88% (80-93%)	86% (77-91%)	0,8			
Sp	56% (34-75%)	67% (44-84%)	0,6			
VPP	92% (85-96%)	94% (87-97%)				
VPN	44% (26-63%)	44% (28-63%)				
PD ¹	83% (75-89%)	83% (75-89%)	0,8	78% (62-89%)	89% (74-96%)	0,4
PD ²	82%	85%	0,2			
CPP	1,97 (1,17-3,32)	2,57 (1,33-4,96)				
CPN	0,23 (0,13-0,39)	0,22 (0,13-0,35)				
OR	8,75 (2,92-26,19)	11,87 (3,86-36,46)				
<p>Comentarios:</p> <p>PET ciega a PET-TAC y viceversa, pero el análisis fue realizado por un solo facultativo.</p> <p>La PET-TAC redujo el número de lesiones de localización incierta en un 55%, y el número de caracterizaciones probables o equívocas en un 50%, respecto a la PET sola.</p> <p>La PET-TAC modificó la estadificación global en un 11% de los pacientes (78% PET vs 89% PET-TAC).</p> <p>La PET-TAC parece ser especialmente útil frente a la PET para detectar enfermedad extrahepática, tanto intra como extraabdominal.</p> <p>Limitaciones:</p> <p>Para el análisis de los parámetros diagnósticos lesión por lesión, sólo se contó con el estándar diagnóstico objetivo (histología) en 31 pacientes. No se analizó la TAC.</p>						

¹ Cuando las lesiones equívocas son consideradas como positivas para malignidad.

² Cuando las lesiones equívocas son consideradas como negativas para malignidad.

* Test de McNemar.

En gris: Datos no suministrados ni calculables.

Tabla 25 (continuación)

COHADE C y cols. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:721-726	
Tipo de tumor y localización	Lesiones malignas de pulmón
Indicación: Comparar la exactitud espacial de PET y TAC en las lesiones primarias de pulmón (n = 19) y en metástasis pulmonares (n = 17)	
<p><i>Comentarios:</i> El diámetro medio de la lesión pulmonar fue de $15,6 \pm 9$ mm. La distancia media entre el centro de una lesión y otra fue de $7,55 \pm 4,73$ mm. La discordancia fue mayor en los segmentos pulmonares inferiores ($10,2 \pm 6,55$ mm vs $6,67 \pm 4,28$ mm, $p^* = 0,063$) y en el pulmón izquierdo ($8,33 \pm 5,05$ mm vs $6,25 \pm 3,92$ mm, $p^* = 0,059$). La discordancia afecta más a la corrección por atenuación que a la interpretación del estudio. Discrepancia interobservador: $6,9 \pm 3,6$ mm vs $6,6 \pm 3,6$ mm ($p^* = 0,35$).</p>	

* T Student.

Tabla 25 (continuación)

HANY TF y cols. Radiology 2002;225:575-581								
Tipo de tumor y localización					Varias localizaciones			
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento					No se especifica			
Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas: Estadificación (n = 40) y Re-estadificación (n = 13)							
	Lesión por lesión (n = 287)				Paciente por paciente (n = 53)			
	PET	PET-TAC 10 mA	PET-TAC 40 mA	PET-TAC 80 y 120 mA	PET	PET-TAC 10 mA	PET-TAC 40 mA	PET-TAC 80 y 120 mA
Se	90% (84-94%)	96% (92-98%)	96% (92-98%)	98% (94-99%)		92% (81-97%)	70% (40-89%)	96% (87-99%)
Sp	93% (86-97%)	99% (95-100%)	99% (95-100%)	99% (95-100%)		67% (21-94%)	67% (21-94%)	67% (21-94%)
VPP	95% (90-98%)	99% (96-100%)	99% (96-100%)	99% (96-100%)		98% (89-100%)	88% (53-98%)	98% (89-100%)
VPN	87% (78-92%)	96% (90-98%)	96% (90-98%)	98% (93-99%)		33% (10-70%)	40% (12-77%)	50% (15-85%)
PD	92% (87-95%)	98% (95-99%)	98% (95-99%)	98% (96-99%)		91% (80-96%)	69% (42-87%)	94% (85-98%)
CPP	13,57 (6,25-29,45)	106,01 (15,06-746,14)	108,91 (15,47-766,67)	113,48 (16,12-798,95)		2,76 (0,56-13,70)	2,10 (0,40-10,95)	2,88 (0,58-14,28)
CPN	0,10 (0,06-0,17)	0,04 (0,02-0,09)	0,04 (0,02-0,09)	0,02 (0,01-0,07)		0,12 (0,05-0,31)	0,45 (0,15-1,31)	0,06 (0,02-0,24)
OR	132,46 (48,42-362,36)	2899,40 (333,72-25190,29)	2979,20 (342,98-25877,95)	5175 (531-50434,63)		23 (1,69-312,43)	4,67 (0,30-73,39)	48 (2,96-778,57)
<p>Diferencias estadísticas (Test X²): PET vs PET-TAC 10 mA: p<0,1; PET vs PET-TAC 40 mA: p<0,05 PET vs PET-TAC 80 mA: p<0,05; PET vs PET-TAC 120 mA: p<0,05 PET-TAC x mA vs PET-TAC x mA: No significativa.</p> <p>Comentarios: La PET-TAC mejora la estadificación significativamente, disminuyendo en número de falsos positivos y negativos de la PET sola. Se recomienda el uso de un sistema TAC de baja dosis de 80 mA, ya que el de 120 mA no aporta información adicional. El sistema de PET-TAC con TAC de 80 mA redujo el número de lesiones equívocas al 12%. Prevalencia: 94,3%.</p> <p>Limitaciones: En 40 pacientes sólo se realizó estudio histológico de las lesiones cruciales; el resto se siguió clínicamente.</p>								

Tabla 25 (continuación)

LARDINOIS D y cols. N Eng J Med 2003;348:2500-2507								
Tipo de tumor y localización					Carcinoma de pulmón no microcítico			
Porcentaje de pacientes en los que la PET-TAC ha cambiado el tratamiento					No se especifica			
Diagnóstico	Indicaciones clínicas: Estadificación							
	Estadificación T (tumor) pacientes = 40				Estadificación N (ganglionar) pacientes = 37			
	TAC	PET	PET+TAC*	PET-TAC	TAC	PET	PET+TAC*	PET-TAC
Correcto	58%	40%	65%	88%	59%	49%	59%	81%
Correcto pero equívoco	20%	40%	12%	10%	5%	38%	11%	3%
Incorrecto	22%	20%	22%	2%	35%	14%	30%	16%
Significación estadística (paired sign test)	PET-TAC vs TAC: p = 0,001 PET-TAC vs PET: p < 0,001 PET-TAC vs PET+TAC*: p = 0,013				PET-TAC vs TAC: p = 0,12 PET-TAC vs PET: p = 0,013 PET-TAC vs PET+TAC*: p = 0,021			
Variabilidad interobservador	$\kappa = 0,56$ (p = 0,06)				$\kappa = 0,55$ (p = 1,0)			
Comentarios: Parámetros diagnósticos de la PET-TAC: Se: 88% (70-96%), Sp: 75% (47-91%); VPP: 88% (70-96%); VPN: 75% (47-91%); PD: 84% (69-92%); CPP: 3,52 (1,31-9,48); CPN: 0,16 (3,72-130,24); OR: 22 (3,72-130,24). Prevalencia: 67,6%. La PET-TAC fue superior para el diagnóstico correcto y disminución de los resultados equívocos. La PET detectó metástasis a distancia no sospechadas en 8 pacientes (16%). La PET localizó bien 6 y detectó 2 pélvicas, que la PET-TAC situó correctamente en hueso pélvico. La PET-TAC aportó información adicional en 20 de los 49 pacientes (41%) frente a la correlación visual entre PET y TAC. La PET-TAC no sustituye a la mediastinoscopia ya que no detecta enfermedad microscópica <5 mm.								

* Correlación visual conjunta de la PET y la TAC por separado.

Tabla 25 (continuación)

PICCHIO M y cols. Q J Nucl Med 2003;47:77-84			
Tipo de tumor y localización		Cáncer avanzado de ovario	
Porcentaje de pacientes en los que la PET+TAC ha cambiado el tratamiento		16% (4 pacientes en que la PET detectó metástasis a distancia)	
Parámetros diagnósticos	Indicaciones clínicas: Re-estadificación tras cirugía (n = 6) o tras cirugía+quimioterapia (n = 19)		
	Re-estadificación local por lesiones (abdomen)		
	TAC	PET+TAC*	Ca 125 (por pacientes)
Se	70% (49-84%)	83% (63-93%)	62% (35-82%)
Sp	83% (55-95%)	92% (65-99%)	83% (55-95%)
VPP	89% (68-97%)	95% (76-99%)	80% (49-94%)
VPN	59% (36-78%)	73% (48-89%)	67% (42-85%)
PD	74% (58-86%)	86% (71-94%)	72% (52-86%)
CPP	4,17 (1,14-15,22)	9,91 (1,5-65,35)	3,69 (0,97-14,05)
CPN	0,37 (0,19-0,70)	0,19 (0,08-0,47)	0,46 (0,22-0,97)
OR	11,43 (1,97-66,36)	53,25 (5,17-528,36)	8,00 (1,21-52,69)
<p><i>Comentarios y limitaciones:</i> Por su alto valor predictivo negativo, PET+TAC es muy útil para detectar tumor residual viable tras el tratamiento. TAC ciego a PET, PET no ciego a TAC. El mayor valor del SUV correspondió a una lesión benigna inflamatoria (18,84). La PET no detectó enfermedad <1cm. Hay un error en la tabla I: la tercera fila tiene varias columnas desplazadas hacia la izquierda un lugar de su situación correcta. Prevalencia: 65,7%.</p>			

* No se utilizó una cámara híbrida PET-TAC, sino que se realizó una comparación visual entre ambos métodos por separado.

Gráfico 9
Análisis de subgrupos. Re-estadificación tumoral

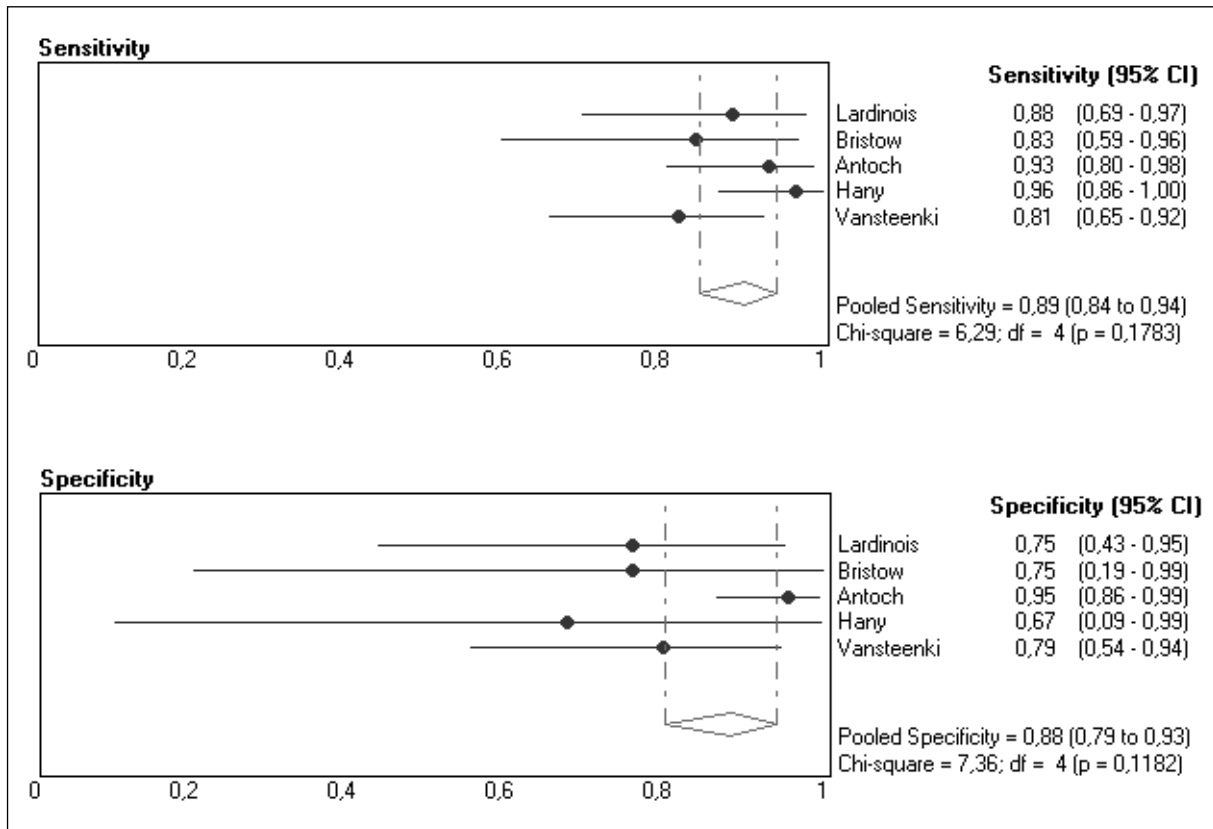


Gráfico 10
Análisis de subgrupos. Estadificación ganglionar en CPNM

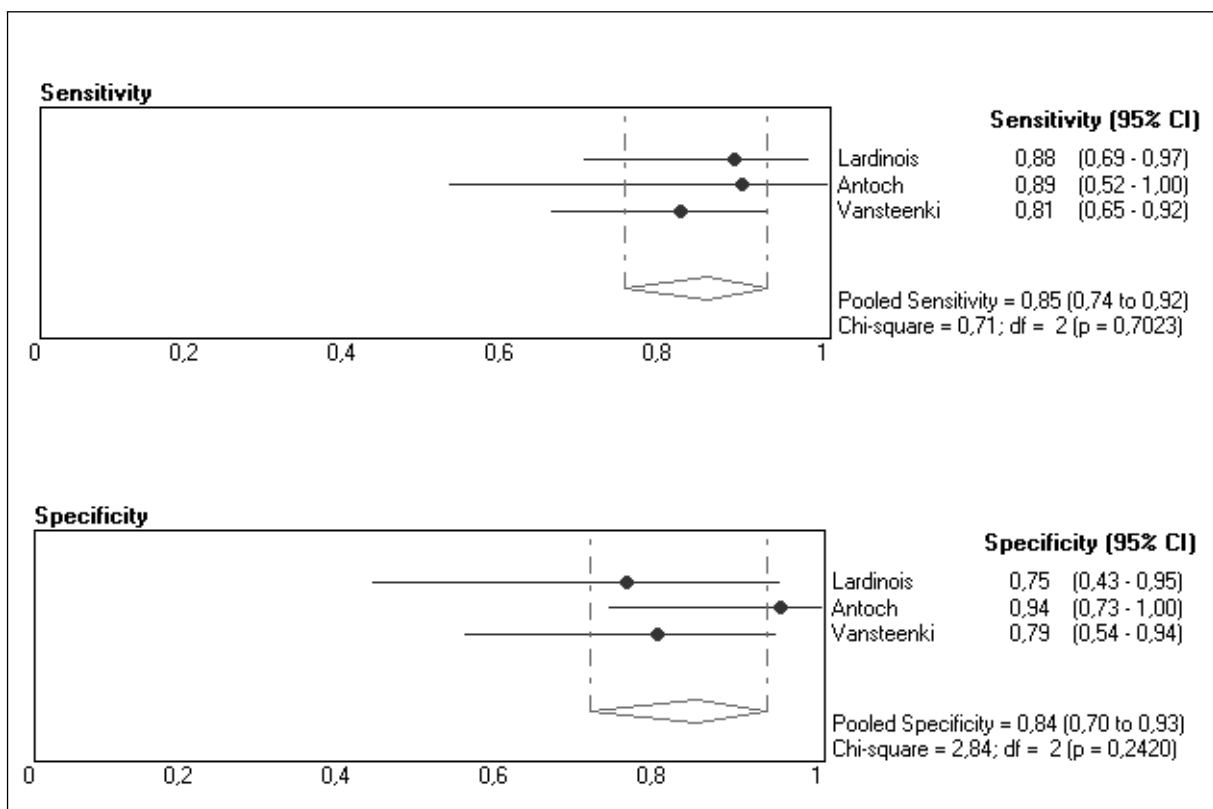


Gráfico 11

AS según la metodología del MA. OR. Estadificación ganglionar en CPNM

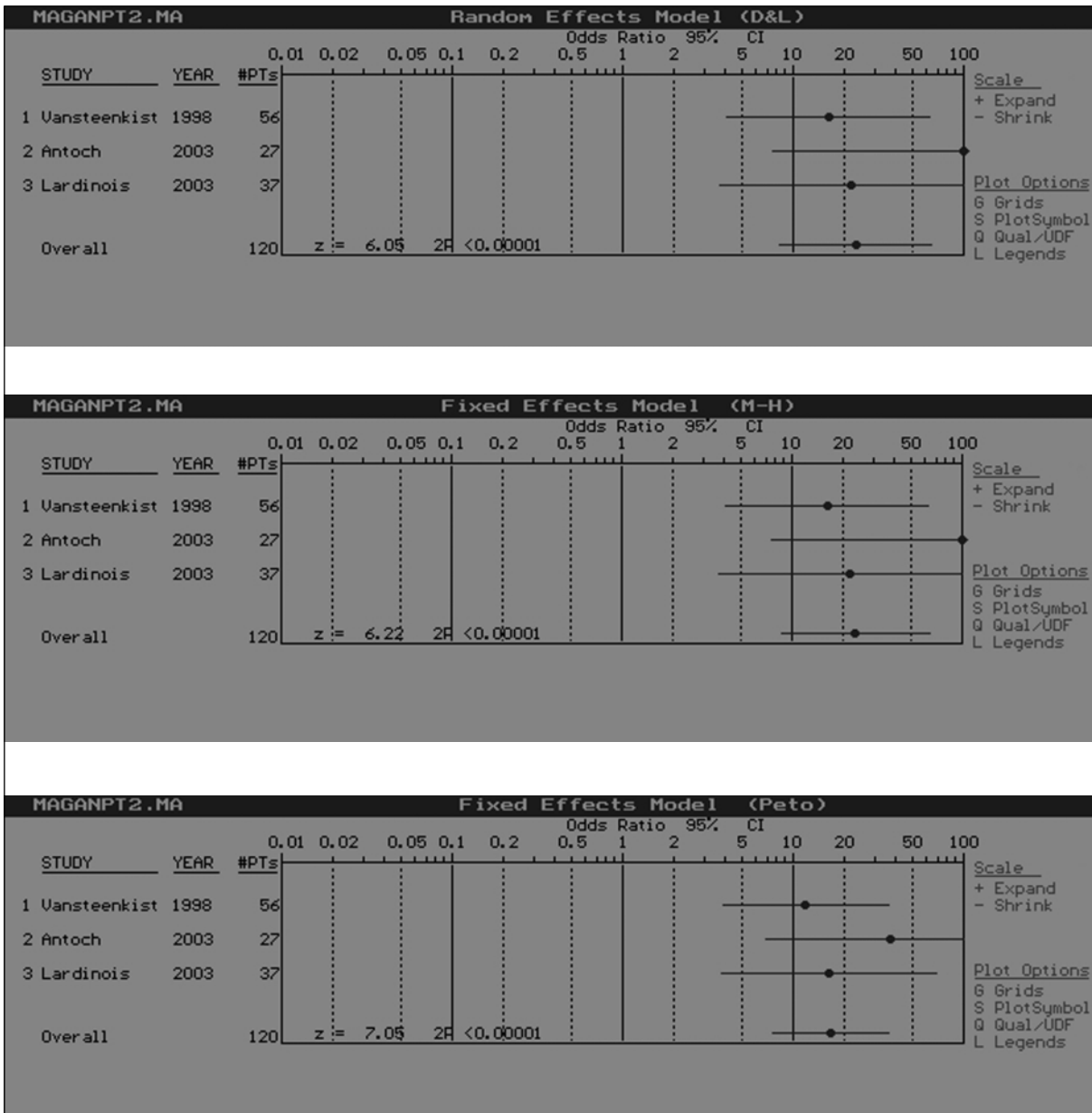


Gráfico 12

AS según la metodología del MA. OR. Re-estadificación tumoral

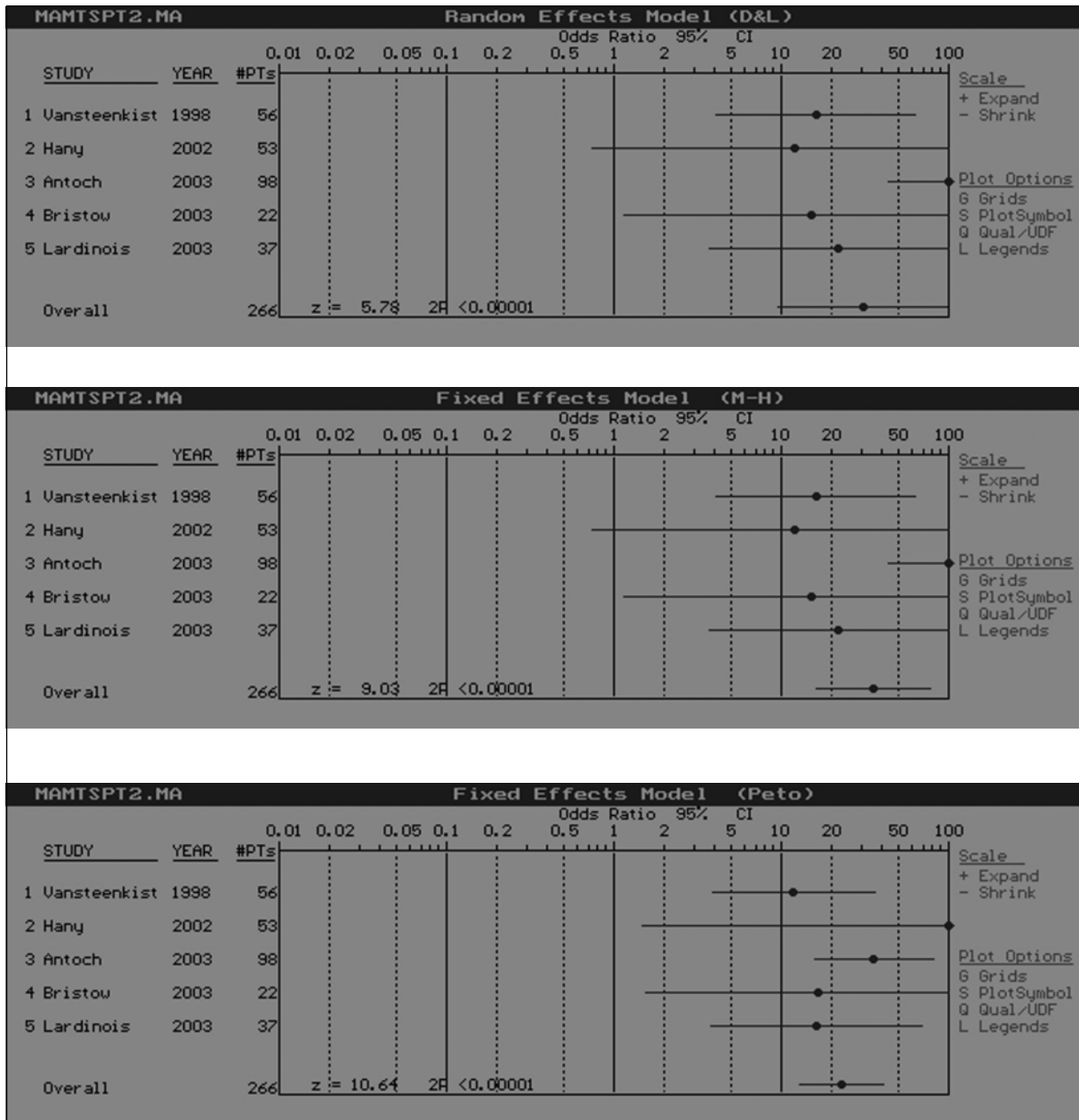


Tabla 26
Cocientes de probabilidad agregados

Tipo de MA	CP+ agregado	CP- agregado
Todos los artículos	4,689	0,170
Todos menos el de Hany	6,152	0,171
Grupo de re-estadificación	4,008	0,174
Grupo de estadificación ganglionar	4,334	0,202

Tabla 27

AS: eliminación secuencial de cada estudio. Re-estadificación tumoral

Riesgo Relativo
Estudio eliminado secuencialmente

Métodos	N	Total Ptes	RR	z	2P	IC 95%
MEA - DL						
Vansteenkiste ⁷⁶	56	210	3,42	2,39	0,017	1,25-9,39
Hany ²⁶	53	213	3,95	3,25	0,0012	1,73-9,05
Antoch (JAMA) ¹⁰⁵	98	168	2,26	4,12	0,00003	1,53-3,33
Bristow ³⁹	22	244	3,73	2,85	0,0043	1,51-9,20
Lardinois ²⁹	37	229	3,17	2,54	0,011	1,30-7,72
MEF - MH						
Vansteenkiste	56	210	4,90	6,73	<0,00001	3,08-7,78
Hany	53	213	4,64	7,37	<0,00001	3,08-6,97
Antoch (JAMA)	98	168	2,49	4,45	<0,00001	1,67-3,71
Bristow	22	244	4,64	7,28	<0,00001	3,07-7,01
Lardinois	37	229	4,24	7,11	<0,00001	2,85-6,32

Diferencia de Riesgo
Estudio eliminado secuencialmente

Métodos	N	Total Ptes	DR	z	2P	IC 95%
MEA - DL						
Vansteenkiste	56	210	0,63	4,70	<0,00001	0,37-0,90
Hany	53	213	0,67	6,11	<0,00001	0,67-0,45
Antoch (JAMA)	98	168	0,54	6,97	<0,00001	0,55-0,39
Bristow	22	244	0,66	5,62	<0,00001	0,66-0,43
Lardinois	37	229	0,61	4,38	0,00001	0,61-0,34
MEF						
Vansteenkiste	56	210	0,82	17,64	<0,00001	0,72-0,90
Hany	53	213	0,79	18,27	<0,00001	0,70-0,87
Antoch (JAMA)	98	168	0,55	6,97	<0,00001	0,39-0,70
Bristow	22	244	0,79	18,17	<0,00001	0,70-0,88
Lardinois	37	229	0,79	17,69	<0,00001	0,70-0,88

Tabla 28

AS: eliminación secuencial de cada estudio. Estadificación ganglionar

Riesgo Relativo
Estudio eliminado secuencialmente

Métodos	N	Total Ptes	RR	z	2P	IC 95%
MEA - DL						
Vansteenkiste ⁷⁶	56	64	5,95	2,47	0,013	1,45-24,43
Antoch (Rad) ³¹	27	93	2,97	4,04	0,00005	1,75-5,03
Lardinois ²⁹	37	83	5,22	1,96	0,050	1,00-27,14
MEF - MH						
Vansteenkiste	56	64	5,28	3,89	0,00010	2,28-12,23
Antoch (Rad)	27	93	3,01	4,06	0,00004	1,77-5,13
Lardinois	37	83	3,74	4,48	<0,00001	2,10-6,65

Diferencia de Riesgo
Estudio eliminado secuencialmente

Métodos	N	Total Ptes	DR	z	2P	IC 95%
MEA - DL						
Vansteenkiste	56	64	0,75	7,42	<0,00001	0,55-0,94
Antoch (Rad)	27	93	0,59	6,67	<0,00001	0,42-0,76
Lardinois	37	83	0,70	5,18	<0,00001	0,43-0,96
MEF - MH						
Vansteenkiste	56	64	0,75	8,29	<0,00001	0,57-0,93
Antoch (Rad)	27	93	0,59	6,67	<0,00001	0,42-0,76
Lardinois	37	83	0,70	8,48	<0,00001	0,53-0,85

Tabla 29

Resultados acumulativos según la metodología utilizada para el OR, RR y DR en el meta-análisis. PET-TAC en re-estadificación tumoral

Odds Ratio

Métodos	Ptes	OR	z	P	IC 95%	Q	tau ²	Peso acum.
MEA - DL								
Vansteenkiste ⁷⁶	56	16,07	3,96	0,000076	4,06-63,63	—	—	27,7
Hany ²⁶	109	15,18	4,32	0,000016	4,42-52,12	0,03	0,0000	40,3
Antoch (JAMA) ¹⁰⁵	207	38,98	3,70	0,00022	5,60-271,25	6,62	1,9943	63,9
Bristow ³⁹	229	32,74	4,47	<0,00001	7,10-150,90	7,10	1,3550	77,9
Lardinois ²⁹	266	30,73	5,78	<0,00001	9,63-98,11	7,31	0,7705	100,0
MEF - PETO								
Vansteenkiste	56	11,84	4,32	0,000016	3,85-36,39			3,64
Hany	109	13,63	4,67	0,00001	4,56-40,74			75,68
Antoch (JAMA)	207	25,37	9,69	0,00001	13,19-48,80			77,60
Bristow	229	24,62	9,96	0,00001	13,11-46,26			93,92
Lardinois	266	23,08	10,64	<0,00001	12,94-41,15			100,0
MEF - MH								
Vansteenkiste	56	16,07	3,96	0,000076	4,06-63,63			35,47
Hany	109	15,54	4,29	0,000018	4,44-54,36			44,12
Antoch (JAMA)	207	44,52	7,99	0,00001	17,54-112,99			68,68
Bristow	229	39,51	8,31	0,00001	16,60-94,02			78,76
Lardinois	266	35,44	9,03	<0,00001	16,34-76,86			100,0

Tabla 29 (continuación)

Riesgo Relativo

Métodos	Ptes	RR	z	P	IC 95%	Q	tau ²	Peso acum.
MEA - DL								
Vansteenkiste	56	2,77	3,20	0,0014	1,49-5,18	—	—	23,2
Hany	109	2,10	2,29	0,022	1,11-3,96	1,60	0,0803	44,0
Antoch (JAMA)	207	3,89	2,17	0,030	1,14-13,24	13,29	0,9853	60,9
Bristow	229	3,17	2,54	0,011	1,30-7,72	14,38	0,6427	81,6
Lardinois	266	3,19	3,16	0,016	1,55-6,56	14,59	0,4802	100,0
MEF - MH								
Vansteenkiste	56	2,77	3,20	0,0014	1,49-5,18			34,33
Hany	109	2,36	3,33	0,00087	1,42-3,92			55,09
Antoch (JAMA)	207	4,94	6,88	<0,00001	3,14-7,80			66,02
Bristow	229	4,24	7,11	<0,00001	2,85-6,32			86,38
Lardinois	266	4,12	7,49	<0,00001	2,84-5,96			100,0

Diferencia de Riesgo

Métodos	Ptes	DR	z	P	IC 95%	Q	tau ²	Peso acum.
MEA-DL								
Vansteenkiste	56	0,56	4,96	<0,00001	0,34-0,79	—	—	23,8
Hany	109	0,52	5	<0,00001	0,32-0,73	0,84	0,0000	34,5
Antoch (JAMA)	207	0,65	4,21	0,000026	0,35-0,95	9,79	0,0515	64,5
Bristow	229	0,61	4,38	0,000012	0,34-0,88	12,67	0,0517	79,0
Lardinois	266	0,62	5,67	<0,00001	0,41-0,84	13,86	0,0377	100,0
MEF								
Vansteenkiste	56	0,56	4,96	<0,00001	0,34-0,79			14,6
Hany	109	0,52	5	<0,00001	0,32-0,73			16,48
Antoch (JAMA)	207	0,81	17,65	<0,00001	0,72-0,90			86,85
Bristow	229	0,79	17,69	<0,00001	0,70-0,88			90,85
Lardinois	266	0,78	18,21	<0,00001	0,69-0,86			100,0

Tabla 30

Resultados acumulativos según la metodología utilizada para OR, RR y DR en el MA.
PET-TAC en estadificación ganglionar en CPNM

Odds Ratio

Métodos	Ptes	OR	z	P	IC 95%	Q	tau ²	Peso acum.
MEA - DL								
Vansteenkiste ⁷⁶	56	16,07	3,96	0,000076	4,06-63,63	—	—	54,81
Antoch (Rad) ³¹	83	31,47	3,48	0,00051	4,51-219,79	1,70	0,9421	67,18
Lardinois ²⁹	120	23,20	6,05	<0,00001	8,38-64,26	1,71	0,0000	100,0
MEF - PETO								
Vansteenkiste	56	11,84	4,32	0,000016	3,85-36,39			20,53
Antoch (Rad)	83	16,90	5,95	<0,00001	6,66-42,88			65,73
Lardinois	120	16,76	7,05	<0,00001	7,65-36,68			100,0
MEF - MH								
Vansteenkiste	56	16,07	3,96	0,000076	4,06-63,63			54,81
Antoch (Rad)	83	24,34	5,19	<0,00001	7,30-81,18			67,18
Lardinois	120	23,61	6,22	<0,00001	8,72-63,97			100,0

Tabla 30 (continuación)

Riesgo Relativo

Métodos	Ptes	RR	z	P	IC 95%	Q	tau ²	Peso acum.
MEA - DL								
Vansteenkiste	56	2,77	3,20	0,0014	1,49-5,18	—	—	55,29
Antoch (Rad)	83	5,22	1,96	0,050	1,00-27,14	2,90	1,0060	66,95
Lardinois	120	3,68	3,66	0,00025	1,83-7,39	2,91	0,1277	100,0
MEF - MH								
Vansteenkiste	56	2,77	3,20	0,0014	1,49-5,18			66,56
Antoch (Rad)	83	3,74	4,48	<0,00001	2,10-6,65			73,60
Lardinois	120	3,67	5,09	<0,00001	2,22-6,06			100,0

Diferencia de Riesgo

Métodos	Ptes	DR	z	P	IC 95%	Q	tau ²	Peso acum.
MEA - DL								
Vansteenkiste	56	0,56	4,96	<0,00001	0,34-0,79	—	—	37,18
Antoch (Rad)	83	0,69	5,18	<0,00001	0,43-0,96	2,70	0,0228	72,59
Lardinois	120	0,68	7,97	<0,00001	0,51-0,84	2,86	0,0065	100,0
MEF								
Vansteenkiste	56	0,56	4,96	<0,00001	0,34-0,79			38,75
Antoch (Rad)	83	0,69	8,48	<0,00001	0,53-0,85			74,79
Lardinois	120	0,68	9,58	<0,00001	0,54-0,82			100,0

Anexo II. Fuentes de información y estrategias

I. Búsqueda primaria

Base de datos	Estrategia	Fecha	Límites	Resultados
Medline	((PET?CT) OR (PET NEXT CT) OR (PET NEAR CT) OR (positron emission tomography/computed tomography scanner) OR («Tomography, Emission-Computed»[MeSH]? («Tomography, X-Ray Computed»[MeSH] OR «Tomography, Spiral Computed»[MeSH])))	26 nov. 03	Sin límites	322
SciSearch	«PET ADJ CT»	20 nov. 03	Año 2003	96
Cancerlit	«PET-CT»	25 nov. 03	Sin límites	141
EMBASE (Pollution & Toxicology)	((((computed tomography scanner) in AB OR CT in AB) AND ((positron emission tomography) in AB OR PET in AB)) OR (PET-CT OR CT-PET))	19 nov. 03	Sin límites	41

TOTAL de las cuatro bases de datos (SCISEARCH, CANCERLIT, MEDLINE, EMBASE): 600 referencias.

Todas las de Cancerlit se recuperaron también en la búsqueda en Medline. De Scisearch se obtuvieron 80 referencias nuevas, no recuperadas de Medline, mientras que las restantes 16 estaban duplicadas en ambas bases de datos. De EMBASE recuperamos sólo 11 referencias nuevas. Eliminando las que no se refieren exactamente a PET-CT, quedaron en total 209.

2. Búsqueda secundaria

La búsqueda se ha realizado el 5 de diciembre de 2003 utilizando las palabras clave PET-CT y PET-TAC, escrutando las siguientes bases de datos:

2.1. Current Controlled Trials en el Meta-Register of Controlled Trials and International Standard Randomised Controlled Trials Number

2.2. National Research Register del NHS británico

En la Cochrane Library (Plus) y en el Centro Cochrane Español (<http://www.cochrane.es/>) se obtuvieron las siguientes bases de datos.

2.3. Abstracts of Cochrane Reviews

2.4. The Cochrane Database of Systematic Reviews

- 2.5. Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos
- 2.6. Bandolera
- 2.7. Informes de gestión clínica y sanitaria
- 2.8. Agencias Iberoamericanas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- 2.9. Kovacs
- 2.10. Acerca de la Colaboración Cochrane
- 2.11. La Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas
- 2.12. The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 2.13. The Cochrane Database of Methodology Reviews
- 2.14. The Cochrane Methodology Register (CMR)
- 2.15. About the Cochrane Collaboration

Otras bases de datos escrutadas del **CRD** (Centre for Reviews and Dissemination) del NHS británico:

- 2.16. **DARE** (Database of Abstracts of Reviews of Effects)
- 2.17. **NHS-EED** (National Health Service-Economic Evaluation Database)
- 2.18. **HTA** (Health Technology Assessment Database)

Sólo se localizó un artículo entre 378.160 escrutados en la Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), que ya se había recuperado en la búsqueda en Medline. Se trataba del artículo de Vansteenkiste JF y cols.⁷⁶.

En total se escrutaron 411.854 artículos.

Con fecha de 16 de febrero de 2004 se realizó otra búsqueda en la Base de Datos de los Ensayos Clínicos (<http://www.clinicaltrials.gov/>) de los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. Esta base de datos suministra información sobre Ensayos Clínicos y Estudios de Investigación en Humanos en fase de reclutamiento de participantes y ya terminados. No se obtuvieron resultados sobre PET-CT.

Posteriormente, el 20 de febrero se realizó otra búsqueda en **OID-MEDLINE** utilizando la estrategia que se muestra más abajo basada en un informe del CRD británico: CRD Report Number 4 (2nd Edition), marzo 2001. Esta estrategia está diseñada para encontrar Revisiones Sistemáticas y es de una sensibilidad y precisión medias. Se encontró una Revisión titulada «18F-FDG PET-Applications in Oncology» de Raileanu y cols., del año 2002, publicada en la Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici Si Naturalisti Din Iasi. 106(1):14-23, 2002 Jan-Mar. No se tuvo en cuenta por no ser relevante y no estar centrada en la técnica PET-TAC.

1. (systematic adj review\$).tw.
2. (data adj synthesis).tw.
3. (published adj studies).ab.
4. (data adj extraction).ab.
5. meta-analysis/
6. meta-analysis.ti.
7. comment.pt.
8. letter.pt.
9. editorial.pt.
10. animal/

11. human/
12. 10 not (10 and 11)
13. PET-CT.mp. [mp=ti, ab, rw, sh]
14. 13 not (7 or 8 or 9 or 12)
15. or/1-6
16. 14 and 15

Anexo III. Hoja de extracción de datos

ESTUDIO NÚMERO. AUTOR. AÑO.

INFORMACIÓN GENERAL

Fecha de la extracción de datos

Rasgos identificadores del estudio

- Autor
- Título del artículo
- Fuente (por ejemplo: Revista, Conferencia)
Año/Volumen/Páginas/País
- Afiliaciones Institucionales (del Primer Autor) y/o dirección de contacto

Identificación del Revisor

Notas

INFORMACIÓN ESPECÍFICA

Características del estudio

Verificación de la elegibilidad del estudio

- Población correcta
- Pruebas
- Resultados
- Diseño del estudio

Características de la población y de la situación sanitaria

1. Población diana (describirla)
2. Criterios de inclusión
3. Criterios de exclusión
4. Procedimientos utilizados para el reclutamiento (Consecutivos/ Arbitrarios/ No especificados/ Otros)
5. Características de los participantes
6. Número de participantes en cada situación clínica

Calidad metodológica del estudio

1. Diseño del estudio (Cohorte/ Transversal/ Casos y controles/ Otros)
2. Datos recogidos (Prospectivos/ Retrospectivos/ No especificados/ Otros)
3. Evaluación de la calidad

Intervenciones

1. Descripciones de las pruebas (Adecuada/ Inadecuada)
 - Situación
 - Fabricante
 - Cronograma
 - Niveles de anormalidad del test
 - casos con test positivo (n = ...)
 - casos con test negativo (n = ...)
2. Descripción de la prueba de referencia (Adecuada/ Inadecuada)
 - Situación
 - Fabricante
 - Cronograma
 - Niveles de anormalidad del test
 - casos con test positivo (n = ...)
 - casos con test negativo (n = ...)
 - Verificación parcial (SÍ/ NO; si es SÍ, dar el porcentaje ...)
 - Verificación diferencial (SÍ/ NO; si es SÍ, dar el porcentaje más abajo)
 - Verificación de la prueba con casos positivos n = ...%
 - Verificación de la prueba con casos negativos n = ...%
3. Cegamiento de los resultados del test (SÍ/ NO/ No especificado)

Resultados, Medidas de resultados

1. Complicaciones de la prueba
2. Tasa de fallos del test (la prueba no pudo ser llevada a cabo)
3. Aceptabilidad del paciente

DATOS

1. Número de pacientes reclutados:
 - A: población original n =
 - B: exclusiones antes del enrolamiento n =
(razones; por ejemplo: características de la población)
 - C: reclutados actualmente (A-B) n =
 - D: exclusiones post-enrolamiento n =
(razones; por ejemplo: faltan datos, etc.)
 - E: datos analizables (C-D) n =
2. Porcentaje de los que completaron el seguimiento (SE)
(SE% = E/C X 100% = ...%)

Resultados

1. Tabla de contingencia de 2X2

	Prueba de referencia		
TEST	Cáncer presente	Cáncer no presente	Total
Positivo			
Negativo			
Total			

2. Resultados cualitativos (p. ej.: estimadores de Se, Sp, CP, etc.)

NOTAS.

Anexo IV

Tabla 31
Artículos excluidos

Motivo exclusión	Autores
Por tratarse de estudios sobre tecnología, no clínicos	Hasegawa ¹⁰⁶ , Brahme ¹⁰⁷ , Antoch ¹⁰⁸ , Dizendorf ¹⁰⁹ , Chen ¹¹⁰ , Burger ¹⁰² , Goerres ²⁴ , Kamel ¹⁰⁰ , Goerres ¹¹¹ , Beyer ¹¹² , Robinson ¹¹³ , Cohade ⁴⁹ , Visvikis ¹¹⁴ , Goerres ¹¹⁵ , Nakamoto ¹¹⁶ , Osman ¹¹⁷ , Kamel ¹⁷ , Mattes ¹¹⁸ , Antoch ¹¹⁹ , Huang ¹²⁰ , Jaszczak ¹²¹ , Antoch ¹²² , Nakamoto ¹⁰¹ , Osman ²¹ , Cohade ¹²³ , Cohade ¹¹ , Cohade ⁸⁵ , Dizendorf ¹²⁴ , Chin ¹²⁵ , Chin ¹²⁶ , Comtat ¹²⁷ , Zaidi ¹²⁸ , Goerres ¹⁶ , Nakamoto ¹²⁹ , Goerres ¹³⁰ , Turkington ¹³¹ , Townsend ⁶ , Thomas ¹³² , Goerres ²⁰ , Kinahan ¹³³ , Tarantola ¹³⁴ , Nehmeh ¹³⁵ , Sarikaya ¹³⁶
Por ser estudios de experimentación en animales	Tatsumi ¹³⁷ , Chin ¹²⁶ , Sweeney ¹³⁸
Por tratarse de otras tecnologías, no de PET-TAC	Finlay ¹³⁹ , Mori ¹⁴⁰ , Ell ¹⁴¹ , Buenaventura ¹⁴² , Pijl ¹⁴³ , Muller ¹⁴⁴ , Huang ¹⁴⁵ , Huang ¹⁴⁶ , Yamamoto ¹⁴⁷ , Pisani ¹⁴⁸ , Montaner ¹⁴⁹ , Kono ¹⁵⁰ , Fukuyama ¹⁵¹ , Emri ¹⁵² , Inagaki ¹⁵³ , Tatsumi ⁹⁰ , Sasaki ¹⁵⁴ , Marchal ¹⁵⁵ , Gybels ¹⁵⁶ , Sin autores ¹⁵⁷
Por incluir un número de pacientes <12	Trojan ¹⁵⁸ , Freudenberg ¹⁵⁹ , Weiss ¹⁶⁰ , Kluetz ²⁵ , Heller ¹⁶¹ , Keidar ¹⁶² , Freudenberg ¹⁶³ , Patel ⁴² , Makhija ⁴⁰ , Ohue ¹⁶⁴ , Pitman ¹⁶⁵ , Bujenovic ¹⁶⁶ , Antoch ⁵¹ , Zimmer ⁵³ , Kaim ¹⁶⁷ , Kamel ¹⁶⁸ , Schiesser ¹⁶⁹ , Chander ¹⁷⁰
Por tratarse de una revisión, no de estudios primarios	Bockisch ¹⁷¹ , Goerres ¹⁷² , Blecher ¹⁷³ , Townsend ¹⁷⁴ , Ell ⁹⁸ , Jager ⁷ , Beyer ¹ , Schoder ⁴ , Townsend ¹⁷⁵ , Akhurst ¹⁷⁶ , Townsend ¹⁷⁷ , Costa ¹⁴ , Beyer ¹⁷⁸ , Perez ¹⁷⁹ , Kaim ¹⁸⁰ , Cohade ¹⁵ , Hricak ¹⁸¹ , Fukui ²⁷ , Wahl ¹⁸² , Sarinas ¹⁸³
Por tratarse de abstracts o pósters presentados en congresos	Steinert ¹⁸⁴ , Kluetz ¹⁸⁵ , Martinelli ¹⁸⁶ , Koepfli ¹⁸⁷ , Plott ¹⁸⁸ , Wang ⁵⁶ , Jang ¹⁸⁹ , Namdar ⁹³ , Patel ¹⁹⁰ , Mawlawi ¹⁹¹ , Blumstein ¹⁹² , Mehta ¹⁹³ , Tatsumi ⁹⁶ , Beyer ¹⁹⁴ , Leal ¹⁹⁵ , Lonn ¹⁹⁶ , Malawi ¹⁹⁷ , Tann ³⁸ , Kwong ¹⁹⁸ , Beyer ¹⁹⁹ , Antoch ²⁰⁰ , Schiepers ²⁰¹ , Pan ²⁰² , Osman ²⁰³ , Bading ²⁰⁴ , Ruangma ²⁰⁵ , Schaefer ²⁰⁶ , Bagheri ²⁰⁷ , Nagabhushan ²⁰⁸ , Mountz ²⁰⁹ , Syed ²³ , Syed ²¹⁰ , Ojha ⁴⁸ , Nehmeh ²¹¹ , Nakamoto ⁵⁰ , Waldherr ²¹² , Trotter ²¹³ , Adler ²¹⁴ , Cohade ²¹⁵ , Gelaw ⁴³ , Erdi ²¹⁶ , Tatsumi ²¹⁷ , Yoshikawa ²¹⁸ , Yau ²¹⁹ , Cohade ⁸⁶ , Keidar ²²⁰ , Dahlbom ²²¹ , Dahlbom ²²² , Blumstein ²²³ , Freudenberg ⁴⁴ , Forster ²²⁴ , Francis ³⁵ , Antoch ²²⁵ , Campbell ⁴⁷ , Campbell ²²⁶ , Carlsen ²²⁷ , Caldwell ⁸⁷ , Ben-Haim ⁹¹ , Buck ²²⁸ , Buck ²²⁹ , Carney ²³⁰ , Cohade ²³¹ , Cohade ²³² , Cohade ²³³ , Cohade ²³⁴ , Carney ²³⁵ , Bar ³³ , Bar ²³⁶ , Israel ²³⁷ , Halpern ²³⁸ , Goerres ²³⁹ , Antoch ²⁴⁰ , Antoch ²⁴¹ , Hu ²⁴² , Jacene ²⁴³ , Erdi ²⁴⁴ , Anderson ²⁴⁵ , Shang ²⁴⁶ , Massoth ²⁴⁷ , Mathur ²⁴⁸ , Bettinardi ²⁴⁹ , Gorges ⁵² , Baumert ²⁵⁰ , Khan ²⁵¹ , Reiner ²⁵² , Blumstein ²²³ , Tatsumi ²⁵³ , Sin autores ²⁵⁴
Por tratarse de un editorial o carta, no de estudios primarios	Schiepers ³⁶ , Sin autores ²⁵⁵ , Blomqvist ²⁵⁶

Bibliografía

1. 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.
2. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT Today and Tomorrow. *J Nucl Med* 2004;45:4S-14S.
3. Vogel WV, Oyen WJ, Barentsz JO, Kaanders JH, Corstens FH. PET/CT: Panacea, Redundancy, or Something in Between? *J Nucl Med* 2004;45:15S-24S.
4. Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1419-1437.
5. Wu TH, Huang YH, Lee JJ, Wang SY, Wang SC, Su CT, Chen LK, Chu TC. Radiation exposure during transmission measurements: comparison between CT- and germanium-based techniques with a current PET scanner. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(1):38-43.
6. Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM. PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion. *Semin Nucl Med* 2003;33:193-204.
7. Jager PL, Slart RH, Corstens FH, Hoekstra OS, Teule JJ, Oyen WJ. PET-CT: a matter of opinion? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:470-471.
8. Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. To Enhance or Not to Enhance? (18)F-FDG and CT Contrast Agents in Dual-Modality (18)F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:56S-65S.
9. Ratib O. PET/CT Image Navigation and Communication. *J Nucl Med* 2004;45:46S-55S.
10. Wahl RL. Why Nearly All PET of Abdominal and Pelvic Cancers Will Be Performed as PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:82S-95S.
11. Cohade C, Osman M, Nakamoto Y, Marshall LT, Links JM, Fishman EK, Wahl RL. Initial experience with oral contrast in PET/CT: phantom and clinical studies. *J Nucl Med* 2003;44:412-416.
12. Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med* 2003;33:166-179.
13. Wahl RL. To AC or not to AC: that is the question. *J Nucl Med* 1999;40:2025-2028.
14. Costa DC, Visvikis D, Crosdale I, Pigden I, Townsend C, Bomanji J, Prvulovich E, Lonn A, Ell PJ. Positron emission and computed X-ray tomography: a coming together. *Nucl Med Commun* 2003;24:351-358.
15. Cohade C, Wahl RL. Applications of positron emission tomography/computed tomography image fusion in clinical positron emission tomography-clinical use, interpretation methods, diagnostic improvements. *Semin Nucl Med* 2003;33:228-237.
16. Goerres GW, Ziegler SI, Burger C, Berthold T, von Schulthess GK, Buck A. Artifacts at PET and PET/CT caused by metallic hip prosthetic material. *Radiology* 2003;226:577-584.
17. Kamel EM, Burger C, Buck A, von Schulthess GK, Goerres GW. Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner. *Eur Radiol* 2003;13:724-728.
18. Antoch G, Kuehl H, Kanja J, Lauenstein TC, Schneemann H, Hauth E, Jentzen W, Beyer T, Goehde SC, Debatin JF. Dual-Modality PET/CT Scanning with Negative Oral Contrast Agent to Avoid Artifacts: Introduction and Evaluation. *Radiology* 2004;230(3):879-885.
19. De Juan R, Seifert B, Berthold T, von Schulthess GK, Goerres GW. Clinical evaluation of a breathing protocol for PET/CT. *Eur Radiol* 2004;14(6):1118-1123.

20. Goerres GW, Kamel E, Seifert B, Burger C, Buck A, Hany TF, von Schulthess GK. Accuracy of image coregistration of pulmonary lesions in patients with non-small cell lung cancer using an integrated PET/CT system. *J Nucl Med* 2002;43:1469-1475.
21. Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Marshall LT, Leal JP, Wahl RL. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med* 2003;44:240-243.
22. Goerres GW, von Schulthess GK, Steinert HC. Why Most PET of Lung and Head-and-Neck Cancer Will Be PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:66S-71S.
23. Syed R, Nagabhushan N, Hughes SJ, Gacinovic S, Costa DC, Prvulovich L, Hyde N, Visvikis D, Ell PJ, Bomanji JB. Impact of combined PET/CT in head and neck tumours. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
24. Goerres GW, Hany TF, Kamel E, von Schulthess GK, Buck A. Head and neck imaging with PET and PET/CT: artefacts from dental metallic implants. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:367-370.
25. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, Townsend DW. Combined PET/CT Imaging in Oncology. Impact on Patient Management. *Clin Positron Imaging* 2000;3:223-230.
26. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology* 2002;225:575-581.
27. Fukui MB, Blodgett TM, Meltzer CC. PET/CT imaging in recurrent head and neck cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2003;24:157-163.
28. Schoder H, Yeung HW, Gonen M, Kraus D, Larson SM. Head and Neck Cancer: Clinical Usefulness and Accuracy of PET/CT Image Fusion. *Radiology* 2004;231(1):65-72.
29. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-2507.
30. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, Altman H, Keidar Z, Israel O. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003;44:1200-1209.
31. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003;229:526-533.
32. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, Lutolf UM, Steinert HC, von Schulthess GK. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:853-863.
33. Bar SR, Leiderman M, Gaitini D, Keidar Z, Israel O. The value of PET/CT using FDG in patients with esophageal cancer. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
34. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003;44:1797-1803.
35. Francis DL, Visvikis D, Bomanji J, Costa DC, Croasdale IR, Taylor I, Ell PJ. The impact of FDG PET/CT in colorectal cancer - An outcome study. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
36. Schiepers C. PET/CT in Colorectal Cancer. *J Nucl Med* 2003;44:1804-1805.
37. Schoder H, Larson SM, Yeung HW. PET/CT in Oncology: Integration into Clinical Management of Lymphoma, Melanoma, and Gastrointestinal Malignancies. *J Nucl Med* 2004;45:72S-81S.
38. Tann MA, Fletcher JW, McHenry L, Dewitt JM, LeBlanc JK, Howard TJ, Schmidt CM, Fogel EL, Sherman S, Lehman GA. FDG-PET/CT in the evaluation of cystic pancreatic tumors: Comparison with endoscopic ultrasound fine needle aspiration (EUS/FNA). *J Nucl Med* 2003;44:-5505.

39. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, Wahl RL, Montz FJ. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003;90:519-528.
40. Makhija S, Howden N, Edwards R, Kelley J, Townsend DW, Meltzer CC. Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2002;85:53-58.
41. Pannu HK, Cohade C, Bristow RE, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical correlation. *Abdom Imaging* 2004 Mar 18 [Epub ahead of print]
42. Patel PV, Cohade C, Chin BB. PET-CT localizes previously undetectable metastatic lesions in recurrent fallopian tube carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002;87:323-326.
43. Gelaw B, Cone L, Maurer AH, Milenson MM, Doss D, Adler LP. The use of PET/CT to detect occult extra nodal disease in lymphoma. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
44. Freudenberg LS, Antoch G, Mueller SP, Goerges R, Bockisch A. Whole body FDG-PET/CT in restaging of lymphoma. *J Nucl Med* 2003;44:-84P.
45. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP, Gorges R, Nowrousian MR, Bockisch A, Debatin JF. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(3):325-329.
46. Arnold CP, Wade LT, Fox T. Role of fusion in radiotherapy treatment planning. *Semin Nucl Med* 2004;3:238-243.
47. Campbell PD, Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. Evaluation of SUV threshold necessary to obtain 95% sensitivity in the characterization of lung nodule or mass by F-18-FDG and PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-182P.
48. Ojha B, Vanguru R, Muthukrishnan A, Sarikonda K, V, Singh R, Liu HG, Mahone T, Cerfolio RJ. Role of PET-CT in evaluation of indeterminate solitary pulmonary nodules (SPN) and effect of high prevalence of granulomas. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
49. Cohade C, Osman M, Marshall LN, Wahl RN. PET-CT: accuracy of PET and CT spatial registration of lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:721-726.
50. Nakamoto Y, Cohade C, Tatsumi M, Hammoud D, Wahl RL. Characterization of bone metastases detected with FDG-PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-76P.
51. Antoch G, Egelhof T, Korfee S, Frings M, Forsting M, Bockisch A. Recurrent schwannoma: diagnosis with PET/CT. *Neurology* 2002;59:1240.
52. Gorges R, Antoch G, Brandau W, Freudenberg LS, Knust J, Dutschka K, Muller SP, Jentzen W, Bockisch A, Stattaus J. [Combination PET/CT with 124I positron rays in metastatic follicular thyroid carcinoma]. *Nuklearmedizin* 2002;41:N68-N71.
53. Zimmer LA, McCook B, Meltzer C, Fukui M, Bascom D, Snyderman C, Townsend DW, Johnson JT. Combined positron emission tomography/computed tomography imaging of recurrent thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:178-184.
54. Freudenberg LS, Antoch G, Gorges R, Knust J, Pink R, Jentzen W, Debatin JF, Brandau W, Bockisch A, Stattaus J. Combined PET/CT with iodine-124 in diagnosis of spread metastatic thyroid carcinoma: a case report. *Eur Radiol* 2003;13 Suppl 4:L19-L23.
55. Pelosi E, Messa C, Sironi S, Picchio M, Landoni C, Bettinardi V, Gianolli L, Del Maschio A, Gilardi MC, Fazio F. Value of integrated PET/CT for lesion localisation in cancer patients: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(7):932-939.
56. Wang Y, Yu J, Liu J, Tong Z, Sun X, Yang G. PET-CT in the diagnosis of both primary breast cancer and axillary lymph node metastasis: initial experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:S362-S363.
57. Zangheri B, Messa C, Picchio M, Gianolli L, Landoni C, Fazio F. PET/CT and breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31 Suppl 1:S135-142.
58. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11:88-94.

59. Yao SZ, Zhang CQ, Chen J, Liu QW, Li QG. Clinical evaluation of (18)F-FDE PET-CT in detecting malignant liver tumors. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2003;23:1214-1216.
60. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg L, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G, Bockisch A, Debatin JF, Ruehm SG. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2004;290:3199-3206.
61. 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;27:245-254.
62. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. [Acceso 24 de noviembre de 2003] Disponible en: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp 2003.
63. Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001;91:1530-1542.
64. Guallar E, Banegas JR, Martin-Moreno JM, del Rio A. [Meta-analysis: its role in clinical decision making in cardiology]. *Rev Esp Cardiol* 1994;47:509-517.
65. Pozo F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). *Med Clin (Barc)* 1998;90:779-785.
66. Midgette AS, Stukel TA, Littenberg B. A meta-analytic method for summarizing diagnostic test performances: receiver-operating-characteristic-summary point estimates. *Med Decis Making* 1993;13:253-257.
67. Conover WJ. Practical nonparametric statistics. In: John Wiley & Sons, ed. New York: 1971:99-104.
68. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993;12:1293-1316.
69. Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, Fahey M. Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. *J Clin Epidemiol* 1995;48:119-130.
70. Brismar J. Understanding receiver-operating-characteristic curves: a graphic approach. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:1119-1121.
71. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992;7:145-153.
72. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561-577.
73. Picchio M, Sironi S, Messa C, Mangili G, Landoni C, Gianolli L, Zangheri B, Vigano R, Aletti GM, De Cobelli F, Del Maschio A, Ferrari A, Fazio F. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [(18)F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *Q J Nucl Med* 2000;47:77-84.
74. Israel O, Mor M, Gaitini D, Keidar Z, Guralnik L, Engel A, Frenkel A, Bar-Shalom R, Kuten A. Combined functional and structural evaluation of cancer patients with a hybrid camera-based PET/CT system using (18)F-FDG. *J Nucl Med* 2002;43:1129-1136.
75. Charron M, Beyer T, Bohnen NN, Kinahan PE, Dachille M, Jerin J, Nutt R, Meltzer CC, Villemagne V, Townsend DW. Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clin Nucl Med* 2000;25:905-910.
76. 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.
77. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994;191:371-377.

78. Nishioka T, Shiga T, Shirato H, Tsukamoto E, Tsuchiya K, Kato T, Ohmori K, Yamazaki A, Aoyama H, Hashimoto S, Chang TC, Miyasaka K. Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1051-1057.
79. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK, Gatti GG, Huyskens DP, Kutcher GJ. The impact of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2000;3:317-324.
80. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-412.
81. Guallar E. Métodos estadísticos. Escuela Nacional de Sanidad, ISCIII, Madrid, 1998.
82. Hernan MA, Robins JM. Method for conducting sensitivity analysis. *Biometrics* 1999; 55:1316-1317.
83. Walker D, Fox-Rushby J. Allowing for uncertainty in economic evaluations: qualitative sensitivity analysis. *Health Policy Plan* 2001;16:435-443.
84. Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne V, V. Survey of Results of Whole Body Imaging Using the PET/CT at the University of Pittsburgh Medical Center PET Facility. *Clin Positron Imaging* 2000;3:161.
85. Cohade C, Osman M, Pannu HK, Wahl RL. Uptake in supraclavicular area fat («USA-Fat»): description on 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:170-176.
86. Cohade C, Bourdeau I, Mourtzikos KA, Wahl RL. FDG-avid thyroid «incidentalomas»: Evaluation with PET-CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
87. Caldwell CB, Mah K, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ehrlich LE, Tirona R, Ravi A. The effect of PET/CT co-registration on observer variation in the 3D- intersection of radiation therapy treatment volumes. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
88. Bradley JD, Perez CA, Dehdashti F, Siegel BA. Implementing Biologic Target Volumes in Radiation Treatment Planning for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* 2004;45: 96S-101.
89. Antoch G, Kanja J, Bauer S, Kuehl H, Renzing-Koehler K, Schuette J, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Comparison of PET, CT, and Dual-Modality PET/CT Imaging for Monitoring of Imatinib (STI571) Therapy in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Nucl Med* 2004;45:357-365.
90. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose Uptake in the Aortic Wall at PET/CT: Possible Finding for Active Atherosclerosis. *Radiology* 2003;229(3):831-837.
91. Ben Haim S, Kupzov E, Gaspar T, Tamir A, Israel O. Evaluation of arterial wall calcifications and vascular FDG uptake using PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
92. Antoch G, Freudenberg LS, Debatin JF, Kroger K. Images in vascular medicine. Diagnosis of giant cell arteritis with PET/CT. *Vasc Med* 2003;8:281-282.
93. Namdar M, Hany TF, Burger C, von Schulthess GK, Kaufmann PA. Combined computed tomography-angiogram and positron emission tomography perfusion imaging for assessment of coronary artery disease in a novel PET/CT: A pilot feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:439.
94. Koepfli P, Hany TF, Wyss CA, Namdar M, Burger C, Konstantinidis AV, Berthold T, von Schulthess GK, Kaufmann PA. CT Attenuation Correction for Myocardial Perfusion Quantification Using a PET/CT Hybrid Scanner. *J Nucl Med* 2004;45:537-542.
95. Kaste SC. Issues specific to implementing PET-CT for pediatric oncology: what we have learned along the way. *Pediatr Radiol* 2004.
96. Tatsumi M, Miller JH, Cohade C, Wahl RL. Initial experience with FDG PET-CT in pediatric nuclear imaging. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.

97. Panigraph A, Quon A, Yap C, Czernin J, Ratib O, Boechat M. Combined Positron Emission-Tomography and Computed-Tomography (PET/CT) Imaging of Pediatric Oncologic Disease: Initial Experience. *RSNA, Abstracts Proceeding 2004*.
98. Ell PJ, von Schulthess GK. PET/CT: a new road map. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:719-720.
99. Beyer T, Antoch G, Muller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, Bockisch A. Acquisition Protocol Considerations for Combined PET/CT Imaging. *J Nucl Med* 2004;45:25S-35S.
100. Kamel E, Hany TF, Burger C, Treyer V, Lonn AH, von Schulthess GK, Buck A. CT vs 68Ge attenuation correction in a combined PET/CT system: evaluation of the effect of lowering the CT tube current. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:346-350.
101. Nakamoto Y, Osman M, Cohade C, Marshall LT, Links JM, Kohlmyer S, Wahl RL. PET/CT: comparison of quantitative tracer uptake between germanium and CT transmission attenuation-corrected images. *J Nucl Med* 2002;43:1137-1143.
102. Burger C, Goerres G, Schoenes S, Buck A, Lonn AH, von Schulthess GK. PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:922-927.
103. Maldonado A. Director médico Centro PET Complutense, Madrid. Comunicación personal. 2004.
104. Carril JM. Jefe del Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Comunicación personal. 2004.
105. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg L, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G, Bockisch A, Debatin JF, Ruehm SG. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003;290:3199-3206.
106. Hasegawa BH, Iwata K, Wong KH, Wu MC, Da Silva AJ, Tang HR, Barber WC, Hwang AH, Sakdinawat AE. Dual-modality imaging of function and physiology. *Acad Radiol* 2002;9:1305-1321.
107. Brahme A. Biologically optimized 3-dimensional in vivo predictive assay-based radiation therapy using positron emission tomography-computerized tomography imaging. *Acta Oncol* 2003;42:123-136.
108. Antoch G, Freudenberg LS, Stattaus J, Jentzen W, Mueller SP, Debatin JF, Bockisch A. Whole-body positron emission tomography-CT: optimized CT using oral and IV contrast materials. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1555-1560.
109. Dizendorf EV, Treyer V, von Schulthess GK, Hany TF. Application of oral contrast media in coregistered positron emission tomography-CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:477-481.
110. Chen GT, Pelizzari CA. Image correlation techniques in radiation therapy treatment planning. *Comput Med Imaging Graph* 1989;13:235-240.
111. Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, Schwitter MR, Burger C, von Schulthess GK. PET-CT image co-registration in the thorax: influence of respiration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:351-360.
112. Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberg LF, Akhurst T, Mueller S. Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:588-596.
113. Robinson P, Parkin A. Respiratory motion artefacts on PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(12):1712.
114. Visvikis D, Costa DC, Croasdale I, Lonn AH, Bomanji J, Gacinovic S, Ell PJ. CT-based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of [(18)F]FDG uptake in PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:344-353.
115. Goerres GW, Burger C, Schwitter MR, Heidelberg TN, Seifert B, von Schulthess GK. PET/CT of the abdomen: optimizing the patient breathing pattern. *Eur Radiol* 2003;13:734-739.
116. Nakamoto Y, Tatsumi M, Cohade C, Osman M, Marshall LT, Wahl RL. Accuracy of image fusion of normal upper abdominal organs visualized with PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:597-602.

117. Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Respiratory motion artifacts on PET emission images obtained using CT attenuation correction on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:603-606.
118. Mattes D, Haynor DR, Vesselle H, Lewellen TK, Eubank W. PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. *IEEE Trans Med Imaging* 2003;22:120-128.
119. Antoch G, Jentzen W, Freudenberg LS, Stattaus J, Mueller SP, Debatin JF, Bockisch A. Effect of oral contrast agents on computed tomography-based positron emission tomography attenuation correction in dual-modality positron emission tomography/computed tomography imaging. *Invest Radiol* 2003;38:784-789.
120. Huang SC, Hoffman EJ, Phelps ME, Kuhl DE. Quantitation in positron emission computed tomography: 2. Effects of inaccurate attenuation correction. *J Comput Assist Tomogr* 1979;3:804-814.
121. Jaszczak RJ, Gilland DR, Hanson MW, Jang S, Greer KL, Coleman RE. Fast transmission CT for determining attenuation maps using a collimated line source, rotatable air-copper-lead attenuators and fan-beam collimation. *J Nucl Med* 1993;34:1577-1586.
122. Antoch G, Freudenberg LS, Egelhof T, Stattaus J, Jentzen W, Debatin JF, Bockisch A. Focal tracer uptake: a potential artifact in contrast-enhanced dual-modality PET/CT scans. *J Nucl Med* 2002;43:1339-1342.
123. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. «USA-Fat»: prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:1267-1270.
124. Dizendorf E, Hany TF, Buck A, von Schulthess GK, Burger C. Cause and magnitude of the error induced by oral CT contrast agent in CT-based attenuation correction of PET emission studies. *J Nucl Med* 2003;44:732-738.
125. Chin BB, Patel PV, Nakamoto Y, Cohade C, Osman M, Marshall LT, Wahl RL. Quantitative evaluation of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose uptake in hepatic metastases with combined PET-CT: iterative reconstruction with CT attenuation correction versus filtered back projection with 68Germanium attenuation correction. *Mol Imaging Biol* 2002;4:399-409.
126. Chin BB, Nakamoto Y, Kraitchman DL, Marshall L, Wahl R. PET-CT evaluation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose myocardial uptake: effect of respiratory motion. *Mol Imaging Biol* 2003;5:57-64.
127. Comtat C, Kinahan PE, Fessler JA, Beyer T, Townsend DW, Defrise M, Michel C. Clinically feasible reconstruction of 3D whole-body PET/CT data using blurred anatomical labels. *Phys Med Biol* 2002;47:1-20.
128. Zaidi H, Diaz-Gomez M, Boudraa A, Slosman DO. Fuzzy clustering-based segmented attenuation correction in whole-body PET imaging. *Phys Med Biol* 2002;47:1143-1160.
129. Nakamoto Y, Chin BB, Kraitchman DL, Lawler LP, Marshall LT, Wahl RL. Effects of nonionic intravenous contrast agents at PET/CT imaging: phantom and canine studies. *Radiology* 2003;227:817-824.
130. Goerres GW, Burger C, Kamel E, Seifert B, Kaim AH, Buck A, Buehler TC, von Schulthess GK. Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. *Radiology* 2003;226:906-910.
131. Turkington TG. Attenuation correction in hybrid positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 2000;30:255-267.
132. Thomas CT, Meyer CR, Koeppe RA, Kalemkerian GP, Fisher SJ, Dull TL, Zasadny KR, Wahl RL. A positron-emitting internal marker for identification of normal tissue by positron emission tomography: Phantom studies and validation in patients. *Mol Imaging Biol* 2003;2:79-85.
133. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998;25:2046-2053.
134. Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *J Nucl Med* 2003;44:756-769.

135. Nehmeh SA, Erdi YE, Kalaigian H, Kolbert KS, Pan T, Yeung H, Squire O, Sinha A, Larson SM, Humm JL. Correction for Oral Contrast Artifacts in CT Attenuation-Corrected PET Images Obtained by Combined PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:1940-1944.
136. Sarikaya I, Yeung HW, Erdi Y, Larson SM. Respiratory artefact causing malpositioning of liver dome lesion in right lower lung. *Clin Nucl Med* 2003;28:943-944.
137. Tatsumi M, Nakamoto Y, Traughber B, Marshall LT, Geschwind JF, Wahl RL. Initial experience in small animal tumor imaging with a clinical positron emission tomography/computed tomography scanner using 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer Res* 2003;63:6252-6257.
138. Sweeney RA, Bale RJ, Moncayo R, Seydl K, Trieb T, Eisner W, Burtscher J, Donnemiller E, Stockhammer G, Lukas P. Multimodality cranial image fusion using external markers applied via a vacuum mouthpiece and a case report. *Strahlentherapie und Onkologie* 2003;179:254-260.
139. Finlay JL, Goins SC. Brain tumors in children. I. Advances in diagnosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:246-255.
140. Mori I, Takayama T, Motomura N. The CdTe detector module and its imaging performance. *Ann Nucl Med* 2001;15:487-494.
141. Ell PJ, Deacon JM, Ducassou D, Brendel A. Emission and transmission brain tomography. *Br Med J* 1980;280:438-440.
142. Buenaventura P, Luketich JD. Surgical staging of esophageal cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2000;10:487-497.
143. Pijl ME, Chaoui AS, Wahl RL, van Oostayen JA. Radiology of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:887-898.
144. Muller NL. Advances in imaging. *Eur Respir J* 2001;18:867-871.
145. Huang HK. Biomedical image processing. *CRC Crit Rev Bioeng* 1981;5:185-271.
146. Huang SC, Schwaiger M, Carson RE, Carson J, Hansen H, Selin C, Hoffman EJ, MacDonald N, Schelbert HR, Phelps ME. Quantitative measurement of myocardial blood flow with oxygen-15 water and positron computed tomography: an assessment of potential and problems. *J Nucl Med* 1985;26:616-625.
147. Yamamoto K. [Nuclear medicine for evaluation of liver functions]. *Kaku Igaku* 1994;31:521-526.
148. Pisani P, Guzzardi R, Bellina CR, Sorace O. User-friendly image processing software tools: general purpose features and application to the correlation of PET-CT brain images. *Med Prog Technol* 1991;17:205-209.
149. Montaner J, Alvarez-Sabin J. [Neuroimaging in cerebral ischemia]. *Neurologia* 1999; 14 Suppl 2:13-21.
150. Kono M. [An opinion regarding diagnostic radiology in new century]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1995;55:467-474.
151. Fukuyama H. [Neuroimaging—recent issues and future progresses]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2002;39:364-370.
152. Emri M, Esik O, Repa I, Marian T, Tron L. [Image fusion of different tomographic methods (PET/CT/MRI) effectively contribute to therapy planning]. *Orv Hetil* 1997;138:2919-2924.
153. Inagaki H, Kato T, Tadokoro M, Ito K, Fukatsu H, Ota T, Isomura T, Nishino M, Ishigaki T. Interactive fusion of three-dimensional images of upper abdominal CT and FDG PET with no body surface markers. *Radiat Med* 1999;17:155-163.
154. Sasaki H. [Clinical feature of dementia of the Alzheimer type]. *Rinsho Byori* 1996;44: 207-212.
155. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, de LS, V, Le Doze F, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis. *Stroke* 1996;27:599-606.

156. Gybels J, Suetens P. [Image-guided surgery]. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 1997;59:35-57.
157. Fusion imaging: a new type of technologist for a new type of technology. July 31, 2002. *J Nucl Med Technol* 2002;30:201-204.
158. Trojan A, Jermann M, Taverna C, Hany TF. Fusion PET-CT imaging of neurolymphomatosis. *Ann Oncol* 2002;13:802-805.
159. Freudenberg LS, Antoch G, Beyer T, Gorges R, Debatin JF, Bockisch A. Diagnosis of labia metastasis by F-18 FDG PET and CT fusion imaging in sarcoma follow-up. *Clin Nucl Med* 2003;28:636-637.
160. Weiss N, Solomon SB. Talc pleurodesis mimics pleural metastases: differentiation with positron emission tomography/computed tomography. *Clin Nucl Med* 2003;28:811-814.
161. Heller MT, Meltzer CC, Fukui MB, Rosen CA, Chander S, Martinelli MA, Townsend DW. Superphysiologic FDG Uptake in the Non-Paralyzed Vocal Cord. Resolution of a False-Positive PET Result with Combined PET-CT Imaging. *Clin Positron Imaging* 2000;3:207-211.
162. Keidar Z, Engel A, Nitecki S, Bar SR, Hoffman A, Israel O. PET/CT using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose for the evaluation of suspected infected vascular graft. *Mol Imaging Biol* 2003;5:23-25.
163. Freudenberg LS, Antoch G, Gorges R, Knust J, Pink R, Jentzen W, Debatin JF, Brandau W, Bockisch A, Stattaus J. Combined PET/CT with iodine-124 in diagnosis of spread metastatic thyroid carcinoma: a case report. *Eur Radiol* 2003;13 Suppl 4:L19-23.
164. Ohue M, Sekimoto M, Fukunaga H, Ikenaga M, Yamamoto H, Ikeda M, Yasui M, Takayama H, Hata Y, Kitani K, Seki Y, Hujie Y, Higuchi I, Monden M. [A case of curative resection of local recurrence after abdominosacral resection of recurrent rectal cancer based on the diagnosis of PET/CT fusion images]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003;30:1829-1832.
165. Pitman AG, Binns DS, Ciavarella F, Hicks RJ. Inadvertent 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose lymphoscintigraphy: a potential pitfall characterized by hybrid PET-CT. *Mol Imaging Biol* 2002;4:276-278.
166. Bujenovic S, Mannting F, Chakrabarti R, Ladnier D. Artifactual 2-deoxy-2-[(18F)fluoro-D-glucose localization surrounding metallic objects in a PET/CT scanner using CT-based attenuation correction. *Mol Imaging Biol* 2003;5:20-22.
167. Kaim AH, Burger C, Ganter CC, Goerres GW, Kamel E, Weishaupt D, Dizendorf E, Schaffner A, von Schulthess GK. PET-CT-guided percutaneous puncture of an infected cyst in autosomal dominant polycystic kidney disease: case report. *Radiology* 2001; 221:818-821.
168. Kamel EM, Goerres GW, Burger C, von Schulthess GK, Steinert HC. Recurrent laryngeal nerve palsy in patients with lung cancer: detection with PET-CT image fusion — report of six cases. *Radiology* 2002;224:153-156.
169. Schiesser M, Stumpe KD, Trentz O, Kossmann T, von Schulthess GK. Detection of metallic implant-associated infections with FDG PET in patients with trauma: correlation with microbiologic results. *Radiology* 2003;226:391-398.
170. Chander S, Meltzer CC, McCook BM. Physiologic uterine uptake of FDG during menstruation demonstrated with serial combined positron emission tomography and computed tomography. *Clin Nucl Med* 2002;22-24.
171. Bockisch A, Brandt-Mainz K, Gorges R, Muller S, Stattaus J, Antoch G. Diagnosis in medullary thyroid cancer with [18F]FDG-PET and improvement using a combined PET/CT scanner. *Acta Med Austriaca* 2003;30:22-25.
172. Goerres GW, von Schulthess GK, Hany TF. Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions, and in changes resulting from treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1337-1343.
173. Blecher C. Technological advances in radiology. *Aust Fam Physician* 1983;12:449-50, 452.
174. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002;75 Spec No:S24-S30.

175. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol* 2001;11:1968-1974.
176. Akhurst T, Chisin R. Hybrid PET/CT machines: optimized PET machines for the new millennium? *J Nucl Med* 2000;41:961-963.
177. Townsend DW. A combined PET/CT scanner: the choices. *J Nucl Med* 2001;42:533-534.
178. Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM. Dual-modality PET/CT tomography for clinical oncology. *Q J Nucl Med* 2002;46:24-34.
179. Perez CA, Bradley J, Chao CK, Grigsby PW, Mutic S, Malyapa R. Functional imaging in treatment planning in radiation therapy: a review. *Rays* 2002;27:157-173.
180. Kaim AH, von Schulthess GK. [Combined functional and morphological imaging with PET/CT systems]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003;92:225-227.
181. Hricak H, Schoder H, Pucar D, Lis E, Eberhardt SC, Onyebuchi CN, Scher HI. Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. *Semin Oncol* 2003;30:616-634.
182. Wahl RL. Anatomomolecular imaging with 2-deoxy-2-¹⁸F fluoro-D-glucose: Bench to outpatient center. *Mol Imaging Biol* 2003;49-56.
183. Sarinas PA, Chitkara RK. PET and SPECT in the management of lung cancer. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2004;257-264.
184. Steinert HC, von Schulthess GK. Initial clinical experience using a new integrated in-line PET/CT system. *Br J Radiol* 2002;75 Spec No:S36-S38.
185. Kluetz P, Villemagne V, Meltzer C, Chander S, Martinelli M, Townsend D. 20. The Case for PET/CT. Experience at the University of Pittsburgh. *Clin Positron Imaging* 2000;3:174.
186. Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne V, 7. Survey of Results of Whole Body Imaging Using the PET/CT at the University of Pittsburgh Medical Center PET Facility. *Clin Positron Imaging* 2000;3:161.
187. Koepfli P, Wyss CA, Burger C, Berthold T, Britt C, Hany TF, von Schulthess GK, Kaufmann PA. Quantitative myocardial perfusion imaging in a combined PET-CT scanner: CT-versus germanium-transmission using different reconstruction algorithms. *European Heart Journal* 2002;23:-SEP, SS, p.
188. Plott CM. An overview of PET/CT fusion imaging. *Health Physics* 2003;84:-9078.
189. Jang S, Greskovich JF, Milla BA, Zhang Y, Nelson AD, Devlin AL, Faulhaber PF. Effects of PET/CT image registration on radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:S414-S415.
190. Patel M. PET and PET/CT: market outlook. *J Nucl Med* 2003;44:28N-29N.
191. Mawlawi O, Kohlmyer S, Podoloff DA, Macapinlac H. Evaluation of clinical image quality and lesion detectability of the GE Discovery ST (DST) PET/CT scanner. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
192. Blumstein NM, Wollenweber F, Wahl A, Buck AK, Gottfried HW, Reske SN. Is (11C)choline PET/CT a therapy optimising tool for prostatectomised patients with increasing PSA levels. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
193. Mehta L, Nelson AD, Devlin AL, Kraly BM, Faulhaber PF, Sodee DB, O'Donnell JK, Greskovich JP. PET/CT fusion consistency utilizing an immobilization device for purposes of patient positioning. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
194. Beyer T, Orth U, Freudenberg L, Antoch G, Mueller S, Bockisch A. Standardized uptake values in whole-body FDG-PET/CT after CT-based attenuation correction. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
195. Leal JP, Wahl RL. Technical considerations integrating PET/CT into a traditional PACS environment. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
196. Lonn AH, Hsieh J, Stearns CW, Chao EH, Grekovicz B. Evaluation of extension of the CT attenuation map in PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.

197. Mawlawi O, Kohlmyer S, Williams JJ, Stearns CW, Culp RF, Podoloff DA, Macapinlac H. Performance characteristics of the GE Discovery ST PET/CT scanner using the NEMA standard. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
198. Kwong KF, Chalabi I, Beck S, Lodge MA, Cooper LB, Gamliel Z, Burrows W, Greenwald B, Krasna MJ, Line BR. Comparison of FDG-PET, CT and esophageal ultrasound imaging versus tissue diagnosis in pre-resection esophageal cancer patients. *J Nucl Med* 2003; 44:-5505.
199. Beyer T, Antoch G, Freudenberg L, Terschueren B, Mueller S. A limited breath-hold technique for improved image quality in multi-slice PET/CT exams. *J Nucl Med* 2003; 44:-275P.
200. Antoch G, Freudenberg LS, Nemat AT, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with dual-modality PET/CT imaging: A comparison with PET and CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
201. Schiepers C, Czernin J, Ratib O, Phelps ME, Dahlbom M. Lesion volume measured with combined PET/CT and stand-alone PET or CT systems. *J Nucl Med* 2003;44:-286P.
202. Pan T, Acharya KC, Kohlmyer S, Hurley D. Development of a 4D respiratory gating system for PET-CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
203. Osman MM, Nakamoto Y, Wahl RL. Pattern and prevalence of post-sternotomy sternal FDG uptake with as assessed with PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
204. Bading JR, Park R, Benya FF, Contreras PA, Conti PS. Quantitative accuracy of body imaging: 3D PET/CT compared with 2D PET. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
205. Ruangma A, Laforest R, Welch MJ, Mintun M. Quantitative evaluation of metal artifacts on PET data in combined PET/CT imaging. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
206. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Goerres GW. FDG PET/CT versus contrast enhanced CT in aggressive Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
207. Bagheri B, Maurer AH, Cone L, Doss M, Adler LP. Improved characterization of the normal adrenal gland with FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-92P.
208. Nagabhushan N, Syed R, Hughes S, Gacinovic S, Costa DC, Visvikis D, Ell PJ, Bomanji JB. Advantages of using combined PET/CT in gynaecological tumours. *J Nucl Med* 2003; 44:-5505.
209. Mountz JM, Cerfolio RJ, Ojha BC, Liu HG, Bass CS, Mahone TJ, Yester M, V. Accuracy of staging of lung cancer patients comparing PET with PET-CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
210. Syed R, Nagabhushan N, Hughes SJ, Gacinovic S, Fontes FR, Costa DC, Visvikis D, Ell PJ, Bomanji JB. Thyroid visualization during F-18-FDG PET/CT imaging. *J Nucl Med* 2003; 44:-5505.
211. Nehmeh SA, Erdi YE, Mageras G, Pan T, Yorke E, Mostafawi H, Hurley D, Squire O, Humm JL, Schoder H, Larson SM, Rosenzweig KE. Improved accuracy in image co-registration and tumor quantitation of pulmonary lesions of NSCLC patients by Respiratory Correlated acquisition on PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
212. Waldherr C, Giuliano P, Schiepers C, Emmanouilides C, Halpern B, Ratib O, Silverman DH, Phelps ME, Czernin J. Added value of PET/CT over PET and CT for evaluating patients with aggressive lymphoma prior to autologous stem cell transplantation: Preliminary results. *J Nucl Med* 2003;44:-421P.
213. Trotter DEG, Doss M, Manjeshwar RM, Shaller C, Robinson MK, Adams GP, Adler LP. Quantitation of small-animal I-124 activity distributions using a dedicated clinical PET/CT scanner: A phantom study. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
214. Adler LP, Doss M, Manjeshwar RM, Trotter DEG. Use of a whole body PET/CT scanner as a combined animal PET/CT imaging device. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
215. Cohade C, Mourtzikos KA, Clark DP, Erozan YS, Borowitz MJ, Chin BB, Vonderheid EC, Wahl RL. Utility of FDG PET/CT in patients with cutaneous T-cell lymphomas: Initial evaluation. *J Nucl Med* 2003;44:-85P.

216. Erdi YE, Nehmeh SA, Mageras G, Yorke ED, Pan T, Hurley D, Squire O, Schoder H, Yeung HW, Humm JL, Larson SM, Rosenzweig KE. Acquisition of gated PET and CT data on a combined PET/CT unit: Methodology and motion quantitation. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
217. Tatsumi M, Cohade C, Zellars R, Bristow R, Wahl RL. Initial experience in imaging uterine cervical cancer with FDG PET-CT: Direct comparison with PET. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
218. Yoshikawa K, Sagou K, Tomemori T, Tamura K, Yamada M, Suzuki K, Tanada S, Tsujii H, Murata H, Sasaki Y. Comparison of PET image quality between germanium transmission attenuation-corrected images and combined PET/CT images. *J Nucl Med* 2003;44:-379P.
219. Yau YY, Coel M, Chan WS, Tam YM, Wong S. Application of IV contrast in PET-CT: Does it really produce attenuation correction error? *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
220. Keidar Z, Kagana O, Haim N, Gaspar T, Guralnik L, Wollner M, Ben Nun A, Bar SR, Israel O. Clinical indications for PET/CT using FDG in patients with lung cancer - A comparative study. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
221. Dahlbom M, Schiepers C, Ratib O, Czernin J. Quantitation of activity concentration in small lesion volumes using PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
222. Dahlbom M, Schiepers CS, Ratib O, Czernin J, Phelps ME. Comparison of image and lesion noise between a 3D LSO PET/CT and a 2D BGO PET system. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
223. Blumstein NM, Feigl F, Glatting G, Hautmann H, Gottfried HW, Wahl A, Reske SN. How effective is (11C)choline PET/CT in detecting primary prostate cancer in biopsied patients? *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
224. Forster KM, Mawlawi O, Cody D, Steadham RE, Chao C, Guerrero T, Komaki R, Kohlmyer S, Macapinlac H. Identification of acceptance criteria and testing of a PET/CT scanner for radiotherapy treatment planning. *J Nucl Med* 2003;44:-292P.
225. Antoch G, Kanja J, Freudenberg LS, Bauer S, Schuette J, Bockisch A, Debatin JF. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT for monitoring of Imatinib (ST1571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
226. Campbell PD, Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. Comparison of the performance of different quantitation methods to characterize lung lesions on 18F-FDG PET/CT: ROC analysis. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
227. Carlsen IC, Wischmann HA. Multi-resolution elastic registration of PET-CT images. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
228. Buck AK, Wahl A, Mueller A, Blumstein N, Schirrmeister H, Hetzel M, Neumaier B, Reske SN. Image fusion with PET/CT for staging of lung cancer. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
229. Buck AK, Wahl A, Eicher U, Blumstein N, Schirrmeister H, Helms G, Glatting G, Neumaier B, Reske SN. Combined morphological and functional imaging with FDG-PET/CT for restaging breast cancer - Impact on patient management. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
230. Carney J, Yap JT, Townsend DW. Segmentation-dependent scaling of CT values for attenuation correction in PET/CT scanners. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
231. Cohade C, Bourdeau I, Mourtzikos KA, Wahl RL. Clinical significance of increased pituitary uptake with FDG and PET /CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
232. Cohade C, Tatsumi M, Mourtzikos KA, Bristow RE, Wahl RL. Initial experience in imaging endometrial carcinoma with FDG and PET /CT: Direct comparison with PET. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
233. Cohade C, Mourtzikos KA, Pannu HK, Leal JP, Bristow RE, Wahl RL. Direct comparison of PET and PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *J Nucl Med* 2003;44:-130P.
234. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. Utility of inclusion of lower limbs in oncological FDG PET/CT imaging. *J Nucl Med* 2003;44:-377P.
235. Carney J, Watson CC, Brasse D, Yap JT, Laymon CM, Townsend DW. Regionally-dependent count rate performance analysis of patient data acquired with a PET/CT scanner. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.

236. Bar SR, Keidar Z, Engel A, Nitecki S, Hoffman A, Israel O. PET/CT using FDG for the evaluation of suspected infected vascular graft. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
237. Israel O, Keidar Z, Bar SR, Gaitini D, Beck D, Amit A. Hybrid PET/CT imaging with FDG in management of patients with gynecologic malignancies. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
238. Halpern B, Dahlbom M, Vranjesevic D, Ratib O, Schiepers C, Silverman DH, Waldherr C, Quon A, Czernin J. LSO-PET/CT whole body imaging in 7 minutes: Is it feasible? *J Nucl Med* 2003;44:-381P.
239. Goerres GW, Schmid DT, von Schulthess GK, Hany TF. FDG PET/CT improves the confidence of anatomic assignment of cancer lesions in the head and neck: A comparison with FDG PET and contrast- enhanced CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
240. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Ruehm SG, Bockisch A, Debatin JF. Whole-body tumor staging: Comparison of MRI and dual-modality PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
241. Antoch G, Kuehl H, Kanja J, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. Contrast-induced artefacts in dual-modality PET/CT: Can a negative oral contrast agent solve the problem? *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
242. Hu Z, Kadmas DJ. CT-based partial-volume compensation for PET/CT imaging. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
243. Jacene HA, Patel P, V, Chin BB, Morgan RH. F-18-FDG uptake in intercostal respiratory muscles on PET/CT: Smokers versus nonsmokers. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
244. Erdi Y. Functional treatment planning using PET/CT Imaging. *Medical Physics* 2003; 30:-1375.
245. Anderson JA. PET/CT and image fusion issues. *Medical Physics* 2003;30:-2405.
246. Shang C. Perfecting PET/CT fusion in radiation therapy. *Medical Physics* 2003;30:-2405.
247. Massoth RJ, Anderson JA, Windedahl LL. New approaches to PET and PET/CT center shielding design. *Medical Physics* 2003;30:-2405.
248. Mathur N, Worman M, Zaider M. Regarding the registration of PET/CT information to ultrasound images used in intraoperative planning of permanent prostate implants. *Medical Physics* 2003;30:-2405.
249. Bettinardi V, Gilardi MC, Lecchi M, Savi A, Castiglioni I, Rizzo G, Fazio F. Integrated CT/PET systems. *Nuclear Physics B Proceedings Supplements* 2003;125:-144.
250. Baumert BG, Ciernik I, Dizendorf E, Reiner B, Davis JB, von Schulthess GK, Lutolf UM, Steinert HC. Implication of combined PET-CT on decision making and volume definition in radiation oncology. *Strahlentherapie und Onkologie* 2002;178:-7158.
251. Khan S, Reiner S, Dizendorf E, Baumert B, Davis JB. Implementation of PET-CT images for target volume definition in radiotherapy planning. *Strahlentherapie und Onkologie* 2002;178:-7158.
252. Reiner B, Baumert BG, Burger C, Davis JB. Clinical implementation of a FDG-PET-CT for radiation treatment planning. *Strahlentherapie und Onkologie* 2002;178:-7158.
253. Tatsumi M, Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. Initial experience with FDG PET-CT in the evaluation of breast cancer. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
254. PET and PET/CT: progress, rewards, and challenges. *J Nucl Med* 2003;44:10N-14N.
255. PET/CT fusion: what is its role in patient management? *Technol Cancer Res Treat* 2002;1:217-218.
256. Blomqvist L, Torkzad MR. Whole-body imaging with MRI or PET/CT: the future for single-modality imaging in oncology? *JAMA* 2003;290:3248-3249.

