

Eficacia diagnóstica y utilidad clínica de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la recurrencia del cáncer de mama y ovario.



# **Eficacia diagnóstica y utilidad clínica de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la recurrencia del cáncer de mama y ovario.**

**INF2004/01**

*Santiago de Compostela, enero de 2004*

**Proyecto de investigación:** Expediente nº: 02/10066, con cargo a la aplicación 785 del programa 542 H del presupuesto de gastos del Instituto de Salud Carlos III para el año 2002

## **Investigador principal**

*Antonio V. Martínez Calvo*

## **Autoras**

*Leonor Varela Lema*

*Ángela L. García Caeiro*

## **Documentalista**

*Teresa Mejuto Martí*

## **Equipo Investigador**

*Ángela L. García Caeiro*

*Fco. Javier García Vega*

*Julio García Comesaña*

*Teresa Mejuto Martí*

*Miguel A. Pombar Cameán*

Para citar este informe:

Varela Lema L, García Caeiro AL. Eficacia diagnóstica y utilidad clínica de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la recurrencia de cáncer de mama y ovario. Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informe de avaliación: INF2004/01

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, agradece al Dr. Alvaro Ruibal Morell del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, quedando prohibida su reproducción, almacenamiento o transmisión, sin el permiso de esta agencia.

**Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t**

**Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento**

**Servicio Galego de Saúde**

C/ San Lázaro s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono:981 541831 Fax: 981 542854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es/>

Correo electrónico : [avalia-t@sergas.es](mailto:avalia-t@sergas.es)

Depósito legal: C-1223-04

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
1.1. CÁNCER DE MAMA	9
1.1.1. Anatomía de la mama	9
1.1.2. Epidemiología del cáncer de mama	9
1.1.3. Factores de riesgo en el cáncer de mama.	12
1.1.4. Principales técnicas de diagnóstico en el cáncer de mama.	13
1.1.5. Clasificación y factores pronósticos de los tumores de mama	14
1.1.6. Recurrencia del cáncer de mama.	16
1.2. CÁNCER DE OVARIO	16
1.2.1. Anatomía del ovario	16
1.2.2. Epidemiología del cáncer de ovario.	16
1.2.3. Factores de riesgo y prevención en el cáncer de ovario	18
1.2.4. Principales técnicas de diagnóstico en el cáncer de ovario	19
1.2.5. Clasificación y pronóstico del cáncer de ovario.	20
1.3. LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET: POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY)	21
1.3.1. Descripción de la técnica	21
1.3.2. Fundamentos fisiopatológicos.	23
1.3.3. Metodología básica de exploración según la Sociedad Española de Medicina Nuclear (SEMN) (25).	23
1.3.4. Centros PET y aplicaciones clínicas de la PET en España.	24
1.3.5. Situación en otros países.	25
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
<b>3. MÉTODOS</b>	<b>29</b>
3.1. ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	29
3.2. SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	30
3.3. VALORACIÓN Y CALIFICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS	30
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>33</b>
4.1. CÁNCER DE MAMA.	33
4.1.1. Búsqueda bibliográfica	33
4.1.2. Revisiones sistemáticas	33
4.1.3. Estudios originales que aportan datos primarios	35
4.1.3.1. Aspectos metodológicos	35
4.1.3.2. Resultados clínicos	44
4.2. CÁNCER DE OVARIO.	50
4.2.1. Búsqueda bibliográfica	50
4.2.2. Revisiones sistemáticas	50
4.2.3. Estudios originales que proporcionan datos primarios	50
4.2.3.1. Aspectos metodológicos	50
4.2.3.2. Resultados clínicos	57
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>63</b>
5.1. DISCUSIÓN DE LA BÚSQUEDA.	63
5.2. ARTÍCULOS ORIGINALES SOBRE CÁNCER DE MAMA	63
5.2.1. Aspectos metodológicos	63
5.2.2. Resultados clínicos	65
5.2.3. Repercusiones sobre el manejo de las pacientes.	66

5.3. ARTÍCULOS ORIGINALES SOBRE CÁNCER DE OVARIO	67
5.3.1. Aspectos metodológicos	67
5.3.2. Resultados clínicos	68
5.3.3. Repercusión sobre el manejo de los pacientes.	70
<b>6. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y ORGANIZATIVOS</b>	<b>71</b>
6.1. ASPECTOS ÉTICOS	71
6.2. ASPECTOS LEGALES	71
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>75</b>
<b>8. RECOMENDACIONES</b>	<b>77</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>79</b>
<b>GLOSARIO</b>	<b>89</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>91</b>
I. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS.	91
II. TABLAS DE VALORACIÓN DE LA CALIDAD UTILIZADAS.	93
III. CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS EN GRADOS O NIVELES DE EVIDENCIA.	99
IV. RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y CLASIFICACIÓN EN GRADOS Y NIVELES DE EVIDENCIA.	101

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AETMIS:** Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d' Intervention en Santé.

**AETSA:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

**AHRQ:** Agency for Healthcare Research and Quality.

**CA:** Antígeno Carbohidrato.

**E:** especificidad.

**EH:** Escintigrafía ósea.

**FDG:** Fluordesoxiglucosa.

**FIGO:** International Federation of Gynecology and Obstetrics.

**HSR&D MDRC:** Health Services Research and Development Service. Management Decision and Research Center.

**IARC:** International Agency for Research on Cancer.

**ICES:** Institute for Clinical Evaluative Studies.

**MG:** mamografía.

**MSAC:** Medical Services Advisory Committee.

**NHMRC:** National Health and Medical Research.

**NHS R&D:** National Health Service. Research and Development.

**PET:** Positron Emission Tomography (tomografía por emisión de positrones).

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.

**S:** sensibilidad.

**SEMN:** Sociedad Española de Medicina Nuclear.

**STARD:** Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy.

**TC:** Tomografía Computarizada.

**UICC:** Unión Internacional Contra el Cáncer.

**US:** Ultrasonidos.

**VA-TAP:** Veteran Affairs – Technology Assessment Program.

**VPN:** valor predictivo negativo.

**VPP:** valor predictivo positivo.



## RESUMEN

1. **Introducción:** . En España, el cáncer de mama es la primera causa de muerte en mujeres con una edad comprendida entre los 35 y los 65 años, y el cáncer de ovario representa la séptima causa de muerte por cáncer. Ambos tumores están asociados con la aparición de recurrencias y las técnicas de imagen convencionales existentes son a menudo poco concluyentes. La FDG-PET de cuerpo entero es una técnica de imagen funcional con una utilidad potencial para el diagnóstico de recurrencia de cáncer de mama y ovario.

2. **Objetivos:** El objetivo de este informe es evaluar, a la vista de las pruebas existentes, la eficacia diagnóstica de la FDG-PET en la recurrencia de cáncer de mama y ovario, compararla con la de otras técnicas y determinar su utilidad clínica en el manejo de este tipo de pacientes.

3. **Métodos:** Revisión sistemática de la literatura médica. Se realizó una búsqueda computarizada en bases de datos relevantes incluyendo Medline, Embase, Cancerlit, Cochrane Library y NHS Centre for Reviews and Dissemination. La selección -conforme a los criterios establecidos- y la posterior revisión de los artículos fue realizada por dos investigadores independientes. La síntesis de la información se hizo en tablas de evidencia.

4. **Resultados:** Para el cáncer de mama se localizaron 14 estudios que cumplieran los criterios de inclusión. Diez de ellos son de carácter retrospectivo. Doce estudios incluyen sólo a individuos sospechosos de recurrencia pero en once de ellos no se documenta si los pacientes incluidos en los estudios son consecutivos. La sensibilidad global observada para la detección de recurrencias varía entre un 84% y 97,1% y la especificidad entre un 0% y un 84,2%. Los falsos positivos fueron ocasionados principalmente por inflamaciones y captaciones en músculo y ganglios linfáticos. La mayoría de los estudios muestran que la sensibilidad de la FDG-PET es superior a la de otras técnicas convencionales. Los estudios que valoran las recurrencias loco-regionales concluyen que esta técnica permite identificar un mayor número de lesiones en ganglios linfáticos y tres de cuatro estudios que evalúan la recurrencia a distancia muestran una sensibilidad y un VPP del 100%.

Se incluyeron 11 estudios que analizaban el papel de la técnica en la recurrencia del cáncer de ovario. Ocho de ellos son de carácter prospectivo pero ninguno analiza más de 35 pacientes. El único trabajo que incluye un grupo consecutivo de pacientes -previamente tratadas- para la valoración posterior de la eficacia global de la FDG-PET en el diagnóstico de la recurrencia del cáncer de ovario determina que la sensibilidad y especificidad en este caso es superior al 80%, sin embargo no se encuentran diferencias significativas con relación a la TC. La mayoría de los autores concluyen que la FDG-PET es más sensible que otros métodos convencionales para detectar recurrencias en pacientes en las que se sospecha una recurrencia, aunque no parecen existir diferencias en la especificidad de la prueba.

**5. Discusión:** Los resultados obtenidos son de poca validez debido a la baja calidad metodológica de los estudios. En los estudios sobre cáncer de mama las principales deficiencias son el que los pacientes incluidos en los estudios tienen características muy diferentes y no representan a la población objetivo, que no existe un protocolo estandarizado para la adquisición de imágenes, se utilizan distintas pruebas de referencia y no existe una determinación independiente y ciega tanto de la prueba diagnóstica como de la de referencia. Cuando se realizan estudios de comparación con otras pruebas éstas no se utilizan de manera independiente en todos los individuos.

El único estudio de recurrencia de cáncer de ovario que reúne todos los criterios establecidos para considerar el estudio de alta calidad metodológica es retrospectivo y tiene una población con menos de 35 individuos.

**6. Conclusiones y recomendaciones:** Debido a las limitaciones en el diseño y deficiencias en la documentación de los estudios de recurrencia de cáncer de mama y ovario consideramos que esta técnica, en las indicaciones que nos ocupan, no está todavía validada. Recomendamos la elaboración de un protocolo estandarizado y la realización de estudios adecuadamente diseñados para valorar la técnica y el impacto real que su incorporación pueda tener tanto en el estado de salud como en la supervivencia de los pacientes.

## SUMMARY

**1. Introduction:** In Spain, breast cancer is the leading cause of death in women aged 35 to 65 years and ovarian cancer the seventh cause of death by cancer. Both tumours are often associated with recurrences and the conventional imaging methods available are often inconclusive. Whole body FDG-PET is a technique that seems to offer promising results in the diagnosis of recurrences.

**2. Objectives:** In the light of existing evidence, this report aims to assess the diagnostic accuracy of FDG-PET in the detection of breast and ovarian recurrence in comparison to other imaging techniques and to determine the clinical value of this method in the management of patients with recurrence.

**3. Methods:** Systematic review of health literature. We conducted a computerized search in relevant health databases including Medline, Embase, Cancerlit, Cochrane and NHS Centre for Reviews and Dissemination. Two independent investigators selected and reviewed the articles according to the previously established selection criteria. The information was synthesized in evidence tables.

**4. Results:** Fourteen studies meet the inclusion criteria previously established for breast cancer. Ten are retrospective. Twelve studies include only subjects suspected of having recurrence, not documenting in eleven of these if the patients are consecutive. The sensitivity of FDG-PET in detecting overall recurrences in these studies varies from 84% to 97,1% and the specificity from 0% to 84,2%. Inflammations and artefacts in muscle and lymphatic nodes were the main causes of false positive results. Three studies agree that available conventional imaging methods have a lower sensitivity but show discordance on specificity results. Studies that assess loco-regional recurrences conclude that this technique identifies a greater number of lesions in lymphatic nodes and three out of four studies that evaluate distant recurrences find that the sensibility and PPV is 100%. Eleven studies were included for ovarian cancer. Eight are prospective but have less than 35 subjects. The only study that includes a consecutive group of patients to evaluate the overall efficacy of FDG-PET to detect ovary recurrences concludes that the sensitivity and specificity is above 80% but finds no significant differences when it compares this method to computerized tomography. Most studies agree that FDG-PET is more sensitive than other conventional methods (TC, RMN, CA-125) when evaluating patients suspected of having recurrence, even though there are no differences in specificity.

**5. Discussion:** The results obtained have poor validity due to the poor quality of the studies. For breast cancer, the patients included in the study have different characteristics and do not represent the general population, there is not a standard imaging protocol, different reference tests are used and the test and reference standard are not measured independently. When comparison studies are undertaken the tests are not done independently on each person limiting the validity of the results. The only ovarian recurrence study that meets all the criteria established to consider the study of high methodological quality is retrospective and has a population  $\leq 35$  subjects.

**Conclusions:** We consider that due to the limitations in study design and reporting in breast and ovarian recurrence studies this technique still needs to be validated in these indications. We recommend the elaboration of a standardized protocol and adequately designed studies to assess the efficacy and evaluate the real impact of its incorporation on the health outcomes and mortality of patients.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Cáncer de mama

#### 1.1.1. Anatomía de la mama

La glándula mamaria propiamente dicha está formada por alrededor de 20 unidades lobulares que a su vez se dividen en secciones más pequeñas llamadas lobulillos. Los lóbulos y lobulillos se conectan entre sí por pequeños conductos llamados ductos y drenan al pezón por los conductos galactóforos. La arteria mamaria interna, la arteria axilar y las arterias intercostales son las encargadas de la irrigación sanguínea. El drenaje venoso comprende un sistema superficial, con las venas toracoepigástrica y un sistema profundo al que se le atribuye una gran importancia en términos de diseminación hematológica del cáncer.

El drenaje linfático tiene un papel crucial en la extensión y recurrencia de los tumores. Se considera que existen 3 vías de drenaje linfático de la mama: la axilar, la interpectoral y la mamaria interna. En la región axilar existen cerca de 30 ganglios que drenan alrededor del 75% de la linfa procedente de la mama. Aproximadamente el 20% es drenado a la cadena mamaria interna, a los ganglios del 2º, 3º y 4º espacios intercostales y un pequeño porcentaje es drenado a la región interpectoral.

#### 1.1.2. Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama representa un importante problema de salud pública debido a su alta incidencia y mortalidad. Es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo. Según los datos de GLOBOCAN 2000<sup>a</sup>, proporcionados por la IARC (International Agency for Research on Cancer) (1) el cáncer de mama es el responsable, en ese año, de 372.969 muertes, estimándose que aparecen 1.050.346 casos nuevos en todo el mundo en ese periodo. Es una enfermedad que afecta sobretodo a los países desarrollados. La prevalencia e incidencia más elevadas se observan en América del Norte, Australia y en Europa del Norte y Oeste. Las cifras más bajas se observan en África y Asia. En España la prevalencia anual se estima en 14.401 casos y la incidencia (estandarizada por la población mundial) en 47,48 por 100.000 habitantes (Tabla 1).

---

<sup>a</sup> GLOBOCAN 2000 presenta estimaciones para el año 2000. Aunque las poblaciones son las estimadas para dicho año, los datos de incidencia y mortalidad se obtienen de los últimos datos recogidos de la IARC pero pueden existir registros nacionales con datos más actualizados. Los datos de mortalidad para España se obtienen de los registros nacionales de la "Organización Mundial de la Salud" de 1995 y los datos de incidencia se calculan con distintos modelos basándose en los datos de mortalidad e incidencia proporcionados por registros de cáncer nacionales.

**Tabla 1.** Estimaciones de incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer de mama en mujeres (Estandarizadas por edad, sexo y población mundial, por 100.000 habitantes). Fuente: GLOBOCAN 2000 (1).

Población	Casos	Incidencia estandarizada	Muertes	Mortalidad estandarizada	Prevalencia a los 5 años
<b>América del Norte</b>	202.044	90,41	51.184	21,38	780.686
<b>Centro América</b>	18.663	36,20	5.888	11,63	62.460
<b>América del Sur</b>	69.924	45,14	22.735	14,77	220.651
<b>África del Este</b>	13.615	20,19	6.119	9,18	39.776
<b>África Central</b>	3.902	13,46	1.775	6,18	11.258
<b>África del Norte</b>	18.724	28,34	8.388	12,83	59.214
<b>África del Sur</b>	5.537	31,78	2.504	14,45	17.690
<b>África del Oeste</b>	17.389	24,82	7.830	11,29	51.516
<b>Asia del Este</b>	142.656	18,12	38.826	4,90	522.114
<b>Sureste Asiático</b>	55.907	25,57	24.961	11,5	183.536
<b>Asia Central</b>	129.620	22,2	62.212	10,8	405.046
<b>Oeste Asiático</b>	20.155	27,87	8.459	11,82	62.616
<b>Europa del Este</b>	110.975	49,43	43.058	17,24	415.952
<b>Europa del Norte</b>	54.551	73,23	20.992	24,58	214.531
<b>Europa del Sur</b>	65.284	56,23	25.205	19,14	270.819
<b>Europa del Oeste</b>	115.308	78,22	40.443	23,47	470.394
<b>Australia/N Zelanda</b>	12.748	82,71	3.427	20,76	52.112

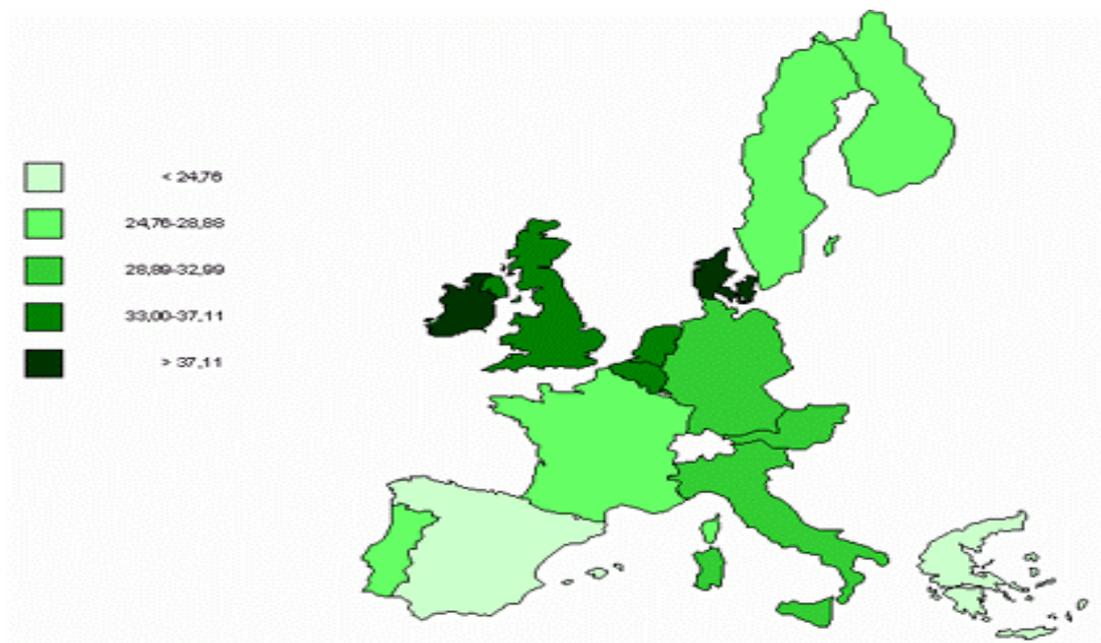
La tasa de mortalidad en España es baja en comparación con la de otros países de la Unión Europea (Figura 1). Según las estimaciones de EUCAN para 1998<sup>b</sup> (2), España ocupa el penúltimo lugar en cuanto a mortalidad, después de Grecia y el último en incidencia.

De los datos de mortalidad en España en el año 2000 (3), proporcionados por el Centro Nacional de Epidemiología, se deduce que el cáncer de mama es la primera causa de muerte en mujeres entre 35 y 65 años y la primera causa de años potenciales de vida perdidos. En el año 2000 se produjeron 5.663 defunciones por cáncer de mama, lo que supuso un 4,54% de las muertes totales en mujeres. La tasa de mortalidad (estandarizada por edad y por población europea) es de 20,61. Se le atribuyen 39.241 años potenciales de vida perdidos

<sup>b</sup> EUCAN 1998 obtiene los datos nacionales de mortalidad de 1998 de la "Organización Mundial de la Salud". Las estimaciones poblacionales las obtiene del EUROSAT y la incidencia de los registros nacionales cuando existen. En el caso de países como España sin registro nacional la estima basándose en datos de mortalidad y de incidencia obtenidos de diversos registros provinciales.

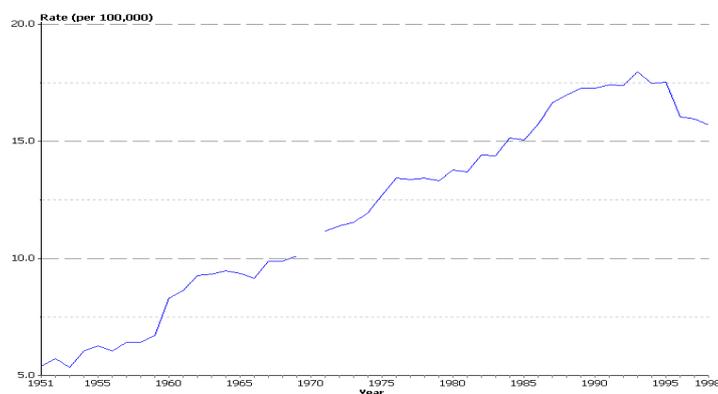
con una tasa estandarizada por edad y por población europea de 217,95 por 100.000 mujeres.

**Figura 1.** Cáncer de mama. Tasas de mortalidad ajustadas por edad, por población mundial y por 100.000 mujeres. Datos de la Unión Europea del año 1995, excepto Bélgica (1992) e Italia (1993)(4)



Según las estadísticas de GLOBOCAN 2000, en España se produjo una evolución ascendente de la tasa de mortalidad por este tumor desde 1951 hasta 1995 y, a partir de ese momento, quizá por los avances alcanzados en el diagnóstico precoz y en el tratamiento, la mortalidad muestra un descenso, a pesar de que la incidencia sigue aumentando (Figura 2).

**Figura 2.** Evolución de la mortalidad por cáncer de mama en España entre 1975 y 1998. Tasa de mortalidad ajustada por edad, por población mundial y por 100.000 mujeres. GLOBOCAN 2000 (1)



Los datos de Mortalidad en Galicia 1999 (5) muestran cifras similares a las obtenidas para el territorio español. Este tumor se presenta como la principal causa de muerte en mujeres de 35 a 65 años. La tasa bruta de mortalidad en el total de mujeres es de 27,1 por 100.000 y la tasa de años potenciales de vida perdidos de 1,90 por cada 1.000 mujeres.

### 1.1.3. Factores de riesgo en el cáncer de mama.

Hay varios factores de riesgo que se asocian a la presentación de cáncer de mama en mujeres. A continuación se señalan los más relevantes (6).

#### A. Factores de riesgo no modificables:

- **Edad:** el riesgo aumenta con la edad hasta la menopausia, duplicándose cada diez años. A partir de la menopausia el riesgo disminuye gradualmente.
- **Situación geográfica:** los países desarrollados tienen un riesgo hasta cinco veces mayor de padecer cáncer de mama.
- **Ciclos ovulatorios:** el cáncer de mama está relacionado con un mayor número de ciclos ovulatorios, por tanto la menarquia precoz (antes de los 12 años) y la menopausia tardía (después de los 55) aumentan el riesgo.
- **Número de embarazos:** la nuliparidad o un embarazo después de los 30 puede duplicar el riesgo.
- **Historia familiar:** aproximadamente el 10% de todos los casos de cáncer de mama son hereditarios. Las mutaciones más frecuentes se producen en los genes de susceptibilidad BRCA1 y BRCA2. Otros genes que podrían estar implicados en la aparición de este tumor serían el gen de la ATM (ataxia-telangiectasia mutation) y el p53. La presencia de un familiar de primer grado afectado de cáncer de mama bilateral, un cáncer de mama y ovario, un cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años o un familiar masculino diagnosticado a cualquier edad aumenta en tres o más veces el riesgo. Éste también se triplica cuando existen dos o más familiares de primer o segundo grado, en el mismo lado de la familia, afectados de cáncer de mama antes de los 60 años o con un cáncer de ovario a cualquier edad y cuando aparecen tres parientes en primer o segundo grado con un cáncer de mama y ovario.
- **Historia personal:** un carcinoma de mama previo puede aumentar el riesgo de padecer un segundo tumor de mama. Enfermedades benignas de la mama como las lesiones proliferativas no atípicas y la hiperplasia atípica son consideradas como factores de riesgo.
- **Radiación ionizante:** la exposición prolongada en niños y adolescentes aumenta el riesgo.

- **Terapia con dietilestilbestrol:** las mujeres tratadas durante el embarazo parecen tener un riesgo ligeramente elevado.

B. Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida

- **Uso de anticonceptivos orales:** se ha encontrado un ligero aumento en el riesgo para consumidoras actuales pero que desaparece una vez transcurridos 10 años desde su utilización.

- **Terapia hormonal sustitutiva:** la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos o combinaciones de estrógenos y progestágenos se considera un factor de riesgo. En consumidoras actuales y las que lo dejaron dentro de los últimos 1-4 años, el riesgo aumenta 1,03 veces por cada año de consumo. El riesgo es mayor para el uso combinado de estrógenos y progestágenos.

- **Dieta rica en grasas:** aunque parece existir una relación entre el consumo de dietas ricas en grasas y la incidencia de cáncer de mama, está todavía por aclarar como influyen éstas en el desarrollo de este tumor.

- **Obesidad:** la obesidad parece actuar como un factor de riesgo en mujeres posmenopáusicas y como un factor protector en mujeres premenopáusicas.

- **Alcohol:** el consumo de alcohol parece estar ligado al riesgo de padecer cáncer de mama.

1.1.4. Principales técnicas de diagnóstico en el cáncer de mama.

La mamografía se considera actualmente el principal método de diagnóstico por imagen en la detección precoz del cáncer de mama (7). La Sociedad Europea de Medicina Oncológica (8) recomienda emplear dicha técnica en el seguimiento de las pacientes con el fin de detectar recurrencias locales o recurrencias en el pecho contralateral y en ausencia de síntomas o signos no recomienda el uso de otras técnicas o marcadores tumorales. En caso de sospecha clínica o mamográfica de recurrencia sería necesario realizar una verificación con otras técnicas de imagen o biopsia. En la tabla 2 se exponen las características e indicaciones de las principales técnicas utilizadas en el diagnóstico del cáncer de mama.

**Tabla 2.** Características e indicaciones de las principales técnicas utilizadas en el diagnóstico del cáncer de mama (7, 9).

<b>Exploración clínica</b>	Se analiza la existencia de asimetría mamaria, alteración de conformación de las mamas, tumefacciones, alteraciones de la piel, desviaciones del pezón, secreciones del pezón y aparición de tumoraciones.
<b>Mamografía Convencional (MG)</b>	Se considera la técnica más eficaz para el diagnóstico y del análisis de su información dependerá el empleo de otras técnicas diagnósticas. La interpretación de una placa mamográfica requiere experiencia ya que es necesario evaluar una serie de signos que son los que constituyen el patrón radiológico. En radiología mamaria estos patrones son: patrón cálcico (calcificaciones), patrón distorsionante, pseudoasimetría focal, patrón tubular y patrón linfático, así como la combinación de los mismos. <b>Principales criterios mamográficos de sospecha de cáncer:</b> A. Una tumoración dominante o asimétrica B. Lesiones estrelladas o de alteración de la arquitectura C. Microcalcificaciones típicas D. Bandas de tejido más denso hacia la periferia
<b>Ultrasonidos (US) o ecografía</b>	Se utiliza frecuentemente como método auxiliar para diferenciar quistes de tumores sólidos y para valorar masas palpables en mamas densas difícilmente apreciables por la mamografía. Es una técnica relativamente barata pero su uso es limitado debido a la complejidad de la interpretación, a la falta de protocolos estandarizados y a la poca sensibilidad para detectar microcalcificaciones.
<b>Resonancia Magnética Nuclear (RMN)</b>	Al igual que la ecografía, se puede utilizar para valorar mamas densas o masas palpables no detectadas en una mamografía. Aunque su sensibilidad puede ser superior a la de la ecografía y mamografía, su uso es también limitado debido a que es una técnica cara, con poca capacidad para detectar microcalcificaciones, que ocasiona un elevado número de falsos positivos y para la que tampoco existen protocolos estandarizados.
<b>Tomografía computarizada (TC)</b>	Técnica radiológica que ofrece una imagen detallada de una zona del cuerpo. No se utiliza como prueba de primera elección pero puede utilizarse para predecir si el tumor se ha extendido al hígado, pulmón u otros órganos.
<b>Radiografía de tórax</b>	Se puede utilizar para valorar afectación pulmonar.
<b>Escintigrafía ósea (EH)</b>	Se utiliza para valorar afectación ósea.
<b>Biopsia</b>	Se utiliza conjuntamente con el estudio clínico y las técnicas de imagen para confirmar las lesiones sospechosas de cáncer.

### 1.1.5. Clasificación y factores pronósticos de los tumores de mama

La clasificación de los tumores de mama ha sido objeto de muchas variaciones desde su creación por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) en 1958, cuando se definieron las características locales del tumor -T-, las características de los ganglios de la cadena mamaria interna -N-, así como la ausencia o presencia de la enfermedad a distancia -M- como criterios de clasificación. En la actualidad las clasificaciones TNM más utilizadas son la 5ª edición de la UICC junto con la del “American Joint Comité on Cancer”. La clasificación TNM de la UICC agrupa a los tumores en estadios (Tabla 4).

La estadificación de la enfermedad, junto con el número de ganglios axilares afectados son los factores pronósticos más utilizados y determinan en gran medida la aparición de recaídas y la supervivencia.

**Tabla 3.** Clasificación TNM de la UICC para el cáncer de mama (10)

<b>T-</b>	<b>Tumor primario</b>
-	<b>TX-</b> El tumor primario no puede evaluarse.
-	<b>TO-</b> Sin evidencia de tumor primario.
-	<b>Tis-</b> Carcinoma in situ: carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ o enfermedad de Paget del pezón sin tumor subyacente.
-	<b>T1-</b> Tumor con tamaño igual o inferior a 2 cm. <b>T1mic-</b> Micro-invasión de 0,1 cm o inferior. <b>T1a-</b> Tumor superior a 0,1 pero menor a 0,5 cm. <b>T1b-</b> Tumor mayor de 0,5 pero no mayor a 1 cm. <b>T1c-</b> Tumor mayor de 1cm pero no mayor de 2 cm.
-	<b>T2-</b> Tumor mayor de 2cm pero no mayor de 5cm.
-	<b>T3-</b> Tumor con tamaño superior a 5 cm.
-	<b>T4-</b> Tumor de cualquier tamaño con extensión a piel o pared torácica. <b>T4a-</b> Tumor fijo a pared torácica. <b>T4b-</b> Edema, infiltración o ulceración de la piel, incluyendo piel de naranja, o presencia de nódulos satélites dentro de la misma mama. <b>T4c-</b> T4a y T4b. <b>T4c-</b> Carcinoma inflamatorio.
	<b>N- Ganglios Regionales</b>
-	<b>NX-</b> No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
-	<b>N0-</b> Ausencia de metástasis ganglionar regional.
-	<b>N1-</b> Metástasis en ganglio(s) axilar ipsilateral móvil.
-	<b>N2-</b> Metástasis en ganglio(s) axilar ipsilateral, fijos entre sí o a otras estructuras.
-	<b>N3-</b> Metástasis en ganglio(s) linfáticos de la mamaria interna ipsilateral.
	<b>M- Metástasis</b>
	Las metástasis a distancia no pueden evaluarse.
-	<b>M0-</b> Sin metástasis a distancia.
-	<b>M1-</b> Metástasis a distancia.

**Tabla 4.** Estadios en el cáncer de mama según la clasificación UICC (10)

<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio I</b>	T1	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T4	Cualquier N	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	N3	M1

### 1.1.6. Recurrencia del cáncer de mama.

Hablamos de recurrencia cuando una vez tratado el cáncer primario el tumor vuelve a reaparecer. Según un estudio de la Asociación Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer las recurrencias del cáncer de mama pueden aparecer en hasta un 35% de los pacientes transcurridos 10 años desde el tratamiento primario (11). Las recurrencias se puede producir a nivel local, regional o a distancia:

- **Recurrencia local:** el tumor se reproduce en el lugar original. Algunos autores no consideran la recurrencia local como una invasión del tumor sino como un fallo en el tratamiento y por lo tanto una **enfermedad residual**.
- **Recurrencia regional:** el cáncer se ha extendido fuera de la mama y de los ganglios linfáticos axilares e invade los músculos pectorales, los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna, los ganglios supraclaviculares y/o los ganglios cervicales.
- **Recurrencia a distancia:** la recurrencia a distancia es la que conlleva mayor gravedad. El cáncer se extiende de los ganglios linfáticos axilares a otros órganos. Es frecuente la invasión de los huesos, pulmón e hígado.

## 1.2. Cáncer de ovario

### 1.2.1. Anatomía del ovario

Los ovarios forman parte del aparato reproductor femenino. Se ubican en la pelvis, quedando en las partes laterales del cávum retrouterino, por delante del recto y detrás del ligamento ancho y las trompas. Los ovarios se conectan al útero a través de las trompas de Falopio, conductos a través de los cuales los óvulos llegan al útero para ser fertilizados.

En el ovario se distinguen tres tipos de tejidos que darán origen a los distintos tipos de tumores ováricos: a) células germinales, precursoras de los óvulos, b) células estromales, que producen la mayoría de las hormonas femeninas, como estrógenos y progesterona y c) células epiteliales. El 90% de los cánceres de ovario se originan en la capa epitelial (12).

### 1.2.2. Epidemiología del cáncer de ovario.

Según las estadísticas de GLOBOCAN 2000 (1) los tumores de ovario fueron responsables de 114.240 muertes en todo el mundo en ese año. Los países del Norte de Europa se sitúan a la cabeza en cuanto a incidencia y mortalidad, seguidos de los del Este Europeo y América del Norte (Tabla 5). Los países del

sur de Europa, entre los que se encuentra España, tienen una incidencia y mortalidad mucho más baja que el resto de los países europeos. En España, se estimaron, para ese año, 2.635 casos nuevos de enfermedad y 1.638 muertes por esta causa. La incidencia estandarizada por edad, sexo y por población mundial se estima en 8,29 por 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad en 4,42 por 100.000 habitantes.

**Tabla 5.** Incidencia y prevalencia del cáncer de ovario en los cinco continentes. (Estandarizadas por edad, sexo, población mundial por 100.000 habitantes). Datos GLOBOCAN 2000.

Población	Casos	Incidencia estandarizada	Muertes	Mortalidad estandarizada	Prevalencia a los 5 años
<b>América del Norte</b>	23.803	10,72	15.613	6,20	70.487
<b>Centro América</b>	3.526	6,95	2.363	4,8	8.619
<b>América del Sur</b>	11.603	7,31	5.783	3,77	27.599
<b>África del Este</b>	6.336	9,04	3.708	5,57	14.113
<b>África Central</b>	937	2,86	507	1,63	2.227
<b>África del Norte</b>	2.189	3,21	1.226	1,43	5.531
<b>África del Sur</b>	686	3,88	412	2,40	1.662
<b>África del Oeste</b>	2.324	3,08	1.283	1,81	5.371
<b>Este Asiático</b>	28.487	3,67	14.561	1,83	79.656
<b>Sureste Asiático</b>	15.828	7,07	8.995	4,15	41.566
<b>Asia Central</b>	30.395	5,21	17.555	3,1	74.666
<b>Oeste Asiático</b>	4.263	5,9	2.444	3,48	10.084
<b>Europa del Este</b>	23.595	10,34	12.901	5	59.524
<b>Europa del Norte</b>	9.949	12,58	7.214	8,19	25.036
<b>Europa del Sur</b>	10.190	13,81	6.190	4,54	27.843
<b>Europa del Oeste</b>	17.182	11,06	12.840	6,87	46.453
<b>Australia/N Zelanda</b>	1.522	9,64	972	5,54	4.193

Los datos del Centro Nacional de Epidemiología del año 2000 (3) ponen de manifiesto que en España, el carcinoma de ovario, dentro del capítulo de la mortalidad por cáncer, representa la séptima causa de muerte y la quinta causa de años potenciales de vida perdidos en mujeres. La tasa de mortalidad estandarizada por edad y por población europea es de 6,32 por 100.000 mujeres y la tasa de años potenciales de vida perdidos estandarizada por población europea es de 57,23 por 100.000 mujeres. El 1,39% de la mortalidad total entre las mujeres está provocada por esta causa.

La evolución del cáncer de ovario en los países europeos es contradictoria. Los países con mayor incidencia muestran descensos o estabilización en el riesgo de morir por esta causa mientras que en el mediterráneo se presentan incrementos mantenidos de mortalidad. En España, las tasas de mortalidad ajustada por edad y población europea aumentaron en promedio un 5,7% anual desde 1978 a 1996 (13) y a partir de esa fecha se mantuvieron relativamente estables (3).

En Galicia, los datos de mortalidad en 1999 (5) muestran que el cáncer de ovario, junto con el de pulmón, representa la cuarta causa de muerte en mujeres de 45-54 años y la séptima causa de muerte por cáncer en el total de la población femenina. La tasa bruta de mortalidad es de 8 por 100.000 mujeres y la tasa de años potenciales de vida perdidos es de 0,53 por cada 1.000 mujeres.

### 1.2.3. Factores de riesgo y prevención en el cáncer de ovario

Aunque no se conoce la etiología del cáncer de ovario, se han identificado varios factores específicos que pueden aumentar o disminuir la probabilidad de una mujer de desarrollar un tumor de ovario epitelial, siendo los más importantes aquellos relacionados con la historia familiar y la reproducción.

#### A. Factores de riesgo

- **Edad:** la probabilidad de desarrollar un cáncer de ovario aumenta con la edad siendo el riesgo mayor para las mujeres posmenopáusicas (14).
- **Antecedentes familiares:** aproximadamente el 5% de todos los tumores de ovario son hereditarios. El riesgo es mayor cuando existen antecedentes de cáncer de ovario en familiares de primer grado (madre, hermana o hija). Antecedentes de cáncer de mama o de tumores colorrectales hereditarios también contribuyen a aumentar el riesgo (15).
- **Antecedentes relacionados con la reproducción:** parece existir una relación con el número de ciclos menstruales. La nuliparidad, el embarazo después de los 30 años y la menopausia tardía (después de los 50) son factores de riesgo (14, 16).
- **Terapia hormonal sustitutiva:** algunos estudios indican que el uso de estrógenos después de la menopausia aumenta ligeramente el riesgo de padecer cáncer de ovario (16).
- **Infertilidad:** aunque existen indicios de que la infertilidad y el tratamiento para la fertilidad puede aumentar el riesgo de padecer tumores ováricos los resultados no son consistentes (16, 17).

## B. Factores de prevención

- **Anticonceptivos orales:** el riesgo disminuye a medida que aumenta el tiempo de consumo (14, 16).
- **La ligadura de trompas o la histerectomía:** parece que pueden reducir el riesgo (16).
- **Embarazo y lactancia:** tener uno o más hijos antes de los 30 años y la lactancia materna reducen el riesgo de padecer cáncer de ovario. Existen estudios que muestran que a partir de los tres hijos el riesgo disminuye con cada embarazo (14, 16).
- **Alimentación:** algunos estudios reflejan que un consumo bajo en grasas podría actuar como protector aunque las investigaciones son muy poco concordantes en cuanto a como influye la alimentación (18).

### 1.2.4. Principales técnicas de diagnóstico en el cáncer de ovario

En la actualidad no existe ningún método de cribado para el cáncer de ovario. El examen pélvico, aunque recomendado de forma rutinaria para identificar distintos tipos de cáncer y condiciones ginecológicas, no es eficaz para detectar tumores ováricos en estadios precoces. Sin disponer de técnicas de cribado la detección precoz es muy difícil, los síntomas son muy inespecíficos y frecuentemente cuando aparecen el tumor ya se ha propagado. La verificación de los síntomas se hace por una serie de técnicas de imagen, aunque según las recomendaciones clínicas mínimas de la Sociedad Europea de Medicina Oncológica (8) para el diagnóstico definitivo es necesario hacer una biopsia. En cuanto al seguimiento recomiendan realizar una exploración pélvica durante los primeros 4 o 5 años con determinación de niveles CA-125 y ante la evidencia clínica o radiológica de recurrencia se recomienda utilizar la TC. La Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer de Francia y la Société Française d' Oncologie Gynecologique (19) establecen unos estándares, opciones y recomendaciones<sup>c</sup> para el manejo de pacientes con cáncer de ovario (tabla 6).

---

<sup>c</sup> Los estándares se definen como intervenciones para las cuales los resultados son conocidos y son consideradas como beneficiosas, inapropiadas o perjudiciales por unanimidad. Los estándares son equivalentes a indicaciones o contraindicaciones absolutas.

Las opciones las definen como intervenciones para las cuales los resultados son conocidos y son consideradas como beneficiosas, inapropiadas o perjudiciales por la mayoría, son equivalentes a indicaciones relativas y van siempre acompañadas de recomendaciones, que tienen como fin, jerarquizar estas opciones en función de los niveles de prevención.

**Tabla 6.** Estándares, opciones y recomendaciones de la Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer y la Societe Francaise d’Oncologie Gynecologique para el diagnóstico y seguimiento de los tumores de ovario (19).

<b>Exploración física</b>	El cáncer de ovario puede presentar varios signos o síntomas que hacen sospechar de su presencia de ahí que la exploración física esté indicada en el diagnóstico primario y en el seguimiento de las pacientes tras finalizar el tratamiento primario.
<b>Análisis de sangre</b>	El CA-125 es un marcador tumoral que se encuentra elevado en un alto porcentaje de mujeres con cáncer de ovario primario y recurrencias, de ahí que su análisis también sea propuesto como método estándar en ambos casos.
<b>Ultrasonidos o ecografía (US)</b>	La ecografía está considerada como la técnica estándar para el diagnóstico primario de tumores de ovario en pacientes con sospecha clínica de enfermedad. Permite detectar tumores y diferenciar entre masas sólidas y quísticas pero no siempre diferencia entre tumores malignos y benignos.
<b>Tomografía computarizada (TC)</b>	En el diagnóstico primario, la TC sólo se recomienda para casos de masas grandes de difícil diagnóstico. En casos sospechosos de recurrencia se propone como primera técnica a realizar.
<b>Resonancia Magnética Nuclear (RMN)</b>	La RMN se considera como una opción para aquellos casos de difícil diagnóstico ya que permite un mejor estudio topográfico y puede ayudar a diferenciar un tumor maligno de ciertos procesos benignos.
<b>Muestra de tejidos</b>	La única forma de determinar si una masa en la región pélvica es maligna es a través de una biopsia y examen histopatológico. La biopsia por lo general se lleva a cabo al realizar la cirugía.
<b>Segunda cirugía</b>	La segunda laparotomía se ha considerado el “patrón oro” en el diagnóstico de recurrencia del cáncer de ovario pero en la actualidad sólo se recomienda para la investigación ya que es una técnica muy invasiva y no se han comprobado los beneficios para la paciente.

### 1.2.5. Clasificación y pronóstico del cáncer de ovario.

Los tumores de ovario se clasifican según la extensión de la enfermedad o estadio, el tipo y el grado histológico. La clasificación por estadios es el proceso por el que se determina la propagación del cáncer. La mayoría de los cánceres de ovario se clasifican utilizando el sistema FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) de 1988 (20) (Tabla 7). El estadio es el factor pronóstico más importante en el cáncer de ovario. El informe anual de la FIGO (1993-1995) concluye que la supervivencia a los 5 años es del 80-90% para el estadio I, del 64-70% para el estadio II y del 17-40% para el estadio III, dependiendo de la subclasificación. La supervivencia total es inferior al 50% (21).

**Tabla 7.** Clasificación por estadios del cáncer de ovario según el sistema FIGO (20).

<p><b>Estadio I-</b> Carcinoma limitado a los ovarios.</p> <p><b>Estadio IA-</b> Carcinoma limitado a un ovario. Sin ascitis, cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa.</p> <p><b>Estadio IB-</b> Carcinoma limitado a ambos ovarios. Sin ascitis, cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa.</p> <p><b>Estadio IC-</b> Tumor en estadio IA o IB, con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios o con la cápsula rota, con ascitis o lavado peritoneal que contenga células neoplásicas.</p>
---

**Estadio II-** Carcinoma que compromete a uno o ambos ovarios y con extensión a tejidos pélvicos (útero, trompas de Falopio, vejiga, colon sigmoide o recto)

**Estadio IIA-** Extensión y/o metástasis al útero y/o trompas. El lavado peritoneal no contiene células neoplásicas.

**Estadio IIB-** Extensión a otros tejidos pélvicos. El lavado peritoneal no contiene células neoplásicas.

**Estadio IIC-** Carcinoma en estadio IIA o IIB pero con tumoración en la superficie de uno o ambos ovarios, o con cápsula perforada, o con ascitis, o con lavado peritoneal que contenga células neoplásicas.

**Estadio III-** Carcinoma que compromete a uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios linfáticos retroperitoneales o inguinales positivos. Una metástasis hepática equivale a un estadio III. El tumor se limita a la pelvis verdadera pero con extensión maligna histológicamente comprobada al intestino delgado o al omento.

**Estadio IIIA-** Carcinoma macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera, con ganglios linfáticos negativos, pero con siembra microscópica histológicamente confirmada de las superficies peritoneales abdominales o extensión confirmada histológicamente al colon o mesenterio.

**Estadio IIIB-** Carcinoma en uno o ambos ovarios con implantes histológicamente confirmados, metástasis de las superficies abdominales de diámetro no mayor a 2 cm. Ganglios linfáticos negativos.

**Estadio IIIC-** Metástasis peritoneales mayores de 2 cm de diámetro y/o ganglios linfáticos retroperitoneales o inguinales.

**Estadio IV-** Carcinoma que afecta a uno o ambos ovarios con metástasis. Si existe derrame pleural, deberá de tener citología positiva. Las metástasis en parénquima hepático equivalen a un estadio IV.

Según el examen histológico los tumores se clasifican en distintos tipos según deriven de un tejido epitelial, germinal o del mesénquima. La mayoría de los tumores son epiteliales y éstos se clasifican en serosos, endometrioides, mucinosos, de células claras, indiferenciados y mixtos.

El grado histológico se determina en función de la estructura histológica, el grado de anaplasia y el índice mitótico. El grado 0 representa tumores no invasivos de bajo potencial maligno, el grado 1 tumores moderadamente bien diferenciados y el grado 3 tumores poco diferenciados.

De forma general el pronóstico de la enfermedad es mejor en mujeres jóvenes, debido fundamentalmente a que éstas presentan, con mayor frecuencia, tumores en estadios iniciales y con grado histológico bajo. A su vez, los tumores de células claras y los mucinosos se han relacionado con un peor pronóstico (12).

### 1.3. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET: Positron Emission Tomography)

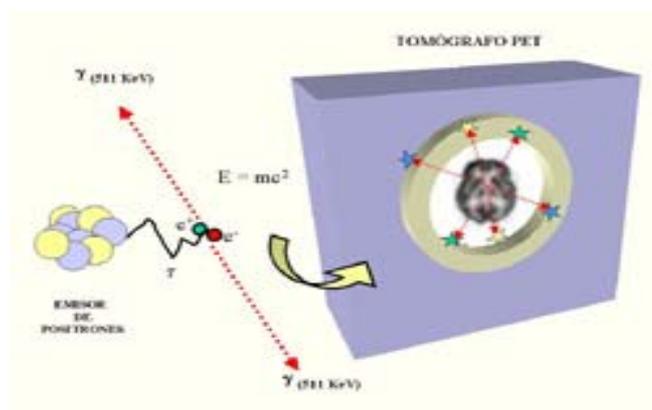
#### 1.3.1. Descripción de la técnica

La tomografía por emisión de positrones es una técnica de diagnóstico por imagen que proporciona información sobre la actividad metabólica y el flujo sanguíneo de diversos órganos y tejidos. La PET es una combinación de la

medicina nuclear y del análisis bioquímico. El fundamento de la PET consiste en marcar con un átomo radioactivo (radioisótopo) una molécula biológica (trazador) para intentar observar su comportamiento. En función del trazador utilizado, es posible estudiar distintos procesos biológicos.

Lo característico de esta técnica es el empleo de isótopos emisores de positrones. Estos radioisótopos se generan por una reacción nuclear que tiene lugar en un ciclotrón al bombardear protones (núcleos de hidrógeno) y deuterones (núcleos de hidrógeno pesados) a velocidades muy altas sobre un blanco. Dependiendo del blanco se pueden obtener distintos radioisótopos, los que más se utilizan en la PET son:  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ . Una vez incorporados a moléculas biológicas más complejas se generan radio-fármacos que se inyectan vía intravenosa en el individuo y se acumulan en distintos órganos en función de la afinidad del trazador. Los radioisótopos al ser inestables sufren una desintegración nuclear que da lugar a la liberación de un positrón que se aniquila rápidamente al combinarse con un electrón cercano, emitiendo dos fotones gamma de alta energía que viajan en direcciones opuestas ( $180^\circ$ ) y a la velocidad de la luz. Los sistemas actuales de detección de fotones son las gamma-cámaras de doble cabezal en coincidencia y los tomógrafos PET dedicados (22).

**Figura 5.** Emisión, aniquilación y detección de los positrones (23)



El mejor sistema de detección es el tomógrafo PET dedicado que al tener una disposición en anillo, rodea al paciente en los  $360^\circ$  y proporciona una mayor sensibilidad y resolución que las gammacámaras. El protocolo de usos tutelados para la recogida de información sobre la utilización de la PET con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) recomienda utilizar “cámaras PET dedicadas” (24).

En la actualidad existen nuevos sistemas híbridos TC-PET que son una de las innovaciones que más expectativas están produciendo en el diagnóstico por imagen. Estos equipos fusionan en una sola imagen los datos sobre el

metabolismo tumoral, que proporciona la PET, con la anatomía del tumor que facilita la tomografía.

### 1.3.2. Fundamentos fisiopatológicos.

El isótopo emisor de positrones más frecuentemente utilizado es el flúor-18 ya que al tener un periodo de semidesintegración de 110 minutos permite su transporte desde las unidades o centros con ciclotrón en donde se produce a los centros con tomógrafos PET. La FDG (fluordesoxiglucosa) es el único trazador que puede ser utilizado sin necesidad de disponer de un ciclotrón propio.

El F-18 se suele unir a la fluordesoxiglucosa para constituir la F-18-fluordesoxiglucosa (F-18-FDG) que es un marcador del metabolismo glicolítico celular. El F-18-FDG se incorpora a las células y por acción de la glucosa-6-fosfatasa se fosforila a F-18-FDG-6-fosfato que no puede ser metabolizado por las vías de la glicolisis y queda atrapado en las células. La utilización de glucosa es importante ya que existe un consumo elevado en las células del cerebro y del miocardio del ventrículo izquierdo en condiciones normales y en las células tumorales e inflamatorias. La hipoxia, frecuente en tejidos patológicos y tumorales estimula el transporte de la FDG a través de la membrana en un intento de potenciar el mecanismo glicolítico, especialmente el anaeróbico. Esto, unido al bajo contenido de glucosa 6-fosfatasa y a la potenciación de un metabolismo anaeróbico más lento, determina un atrapamiento de la FDG en tejidos tumorales (22).

### 1.3.3. Metodología básica de exploración según la Sociedad Española de Medicina Nuclear (SEMN) (25).

La preparación del paciente, el periodo de captación de FDG, la medicación necesaria para evitar depósitos de FDG artefactuales y los protocolos de adquisición y procesado de las imágenes son fundamentales para obtener imágenes precisas.

La preparación del paciente consiste en mantener una buena hidratación y un ayuno superior a 4 horas. La buena hidratación intenta evitar acumulaciones en riñón y pelvis renales, mientras que el ayuno intenta disminuir los niveles de glucemia y la producción de insulina para impedir la aparición de captaciones en músculo esquelético y disminuir la captación cardiaca. La FDG se debe inyectar cuando la glucemia es inferior a 200 mg/dl. Muchos protocolos contemplan la obligatoriedad de medir la glucemia antes de la inyección de FDG pero otros sólo efectúan esta medida cuando existen dudas sobre el ayuno, una historia clínica de intolerancia a la glucosa o si el paciente es diabético.

La dosis a administrar de FDG varía entre 3 y 6 MBq/Kg según el tipo de tomógrafo utilizado. Los basados en cristales de yoduro sódico requieren dosis más bajas que los sistemas multianillo/multicristal de germanato de bismuto. Cuando se estudian tumores de mama y melanomas de extremidades superiores la inyección debe hacerse en la extremidad superior contralateral. Para evitar la

tensión muscular el individuo debe estar relajado. Algunos protocolos incluyen la inyección de relajantes neuromusculares, por ejemplo, Diazepam (5-10 mg, 30-60 minutos antes de inyectar FDG). Para la exploración de tumores abdominales y pélvicos, la hidratación puede no ser suficiente para evitar artefactos producidos por el tracto urinario y sería necesario administrar un diurético como la furosemida, (20 mg vía endovenosa, 20 minutos después de la administración de la FDG) y/o emplear una sonda uretral. Algunos autores recomiendan emplear el globo vesical como referencia para el estudio de masas presacras o adenopatías pélvicas en pacientes con posibles recurrencias de un cáncer colorrectal y en mujeres con cánceres de ovario o útero. Para ello debe diluirse la actividad vesical mediante lavados con suero fisiológico.

La adquisición del estudio PET suele hacerse 60 minutos después de la inyección de la FDG. En ese momento se ha alcanzado la fase meseta o plateau en la captación de FDG en casi todos los tumores y la relación tumor/tejido sano es lo suficientemente alta para la detección con la PET.

Las imágenes de emisión se pueden adquirir en modo dinámico o estático. En los estudios clínicos se suelen preferir las imágenes estáticas en 2D. Los tomógrafos PET permiten obtener imágenes de transmisión utilizando fuentes de Cs137 o Ge68, que sirven para corregir la atenuación. Estas imágenes se pueden obtener antes de la administración de FDG o después. Es útil hacer la valoración de las imágenes tomográficas originales y no sólo las corregidas por atenuación, con el fin de corregir artefactos producidos por movimientos del paciente o para evitar falsos negativos ya que los nódulos pulmonares periféricos pueden desaparecer en las imágenes corregidas.

Puede hacerse un análisis semicuantitativo de la captación de FDG. La captación estándar SUV (Standard Uptake Value), también denominada captación o absorción diferencial mide, en las imágenes corregidas por atenuación, la captación de la lesión con relación a la dosis inyectada, corregida por el peso del paciente. Puede utilizarse para diferenciar entre un proceso maligno y benigno. El SUV no se considera una medida muy exacta ya que depende de la glucemia, tiempo entre la inyección de FDG y el escáner de emisión, el tamaño de la lesión y el tejido donde se localiza el tumor.

#### 1.3.4. Centros PET y aplicaciones clínicas de la PET en España.

Según los datos de la Sociedad Española de Medicina Nuclear, en octubre de 2002 existían en España 17 centros PET en funcionamiento, 14 privados y 3 públicos. Los últimos datos cifran en 21 los centros PET, aunque este último registro no recoge nuevas aperturas como la del Hospital Clínico Universitario de Santiago y la del Hospital Bellvitge (L'Hospitalet, Barcelona) y el Hospital La Paz de Madrid, que incorporaron recientemente tomógrafos híbridos PET-TC.

Actualmente las aplicaciones clínicas de la PET hacen referencia principalmente a oncología, cardiología y neurología.

En España, dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS) se autoriza, a la vista de la disposición adicional primera del Real Decreto 63/95 de Ordenación de Prestaciones Sanitarias, como paso previo a su inclusión en las prestaciones del SNS (Sistema Nacional de Salud), la realización de estudios PET en determinadas situaciones clínicas, recogidas en el Protocolo de Uso tutelado de mayo de 2002 (24):

- Diagnóstico benignidad/malignidad del nódulo pulmonar solitario radiológicamente indeterminado.
- Estadificación preterapéutica del carcinoma de pulmón no microcítico.
- Estadificación, re-estadificación y valoración de masa tumoral en linfomas Hodgkin y no Hodgkin.
- Re-estadificación del melanoma maligno recurrente susceptible de cirugía radical.
- Re-estadificación del carcinoma colorrectal recurrente potencialmente operable.
- Re-estadificación de tumores malignos de cabeza y cuello recidivantes susceptibles de cirugía radical.
- Re-estadificación de cáncer de tiroides recurrente.
- Localización del foco tumoral primario en tumores de origen desconocido.
- Localización del foco epileptógeno en epilepsia fármaco-resistente.

#### 1.3.5. Situación en otros países.

Medicare, sistema nacional de la Seguridad Social en EEUU (Estados Unidos) para  $\geq 65$  años, constituye el punto de referencia de muchos países para establecer la cobertura sanitaria de la PET. En el campo de la oncología, Medicare cubre las siguientes indicaciones clínicas:

- Uso como técnica complementaria en la estadificación, re-estadificación de lesiones loco-regionales, recurrencias o metástasis y respuesta al tratamiento en el cáncer de mama. No incluye el diagnóstico inicial ni estadificación inicial de nódulos linfáticos axilares (26).
- Diagnóstico, estadificación y re-estadificación del cáncer colorrectal. Se consideran indicaciones para la estadificación niveles elevados de CEA, imágenes radiográficas sospechosas o síntomas clínicos de recurrencia (27).
- Diagnóstico, estadificación y re-estadificación del cáncer de esófago. Valoración de la extensión local y descartar metástasis a distancia (27).

- Diagnóstico, estadificación y re-estadificación en tumores de cabeza y cuello (excluyendo SNC). Valoración de metástasis en ganglios y recurrencia. Determinación de la respuesta al tratamiento (27).
- Diagnóstico, estadificación y re-estadificación de los carcinomas de pulmón no microcíticos. Diagnóstico diferencial benigno/maligno. Estadificación de metástasis y recurrencia después del tratamiento primario (27).
- Diagnóstico, estadificación y re-estadificación de linfomas. Determinar la extensión de la enfermedad y valorar la respuesta al tratamiento (27).
- Diagnóstico, estadificación y re-estadificación de melanomas. Identificar la extensión a nivel local o regional y las recurrencias. Sin cobertura para nódulos regionales (27).
- Diagnóstico diferencial de los nódulos pulmonares solitarios indeterminados que muestran un aumento de tamaño (27).
- Tumores recurrentes de tiroides (28).

## 2. OBJETIVOS

√ Evaluar la eficacia diagnóstica de la FDG-PET en la recurrencia del cáncer de mama y ovario.

√ Comparar la eficacia de la FDG-PET con la de otras técnicas de diagnóstico utilizadas con frecuencia en la valoración de recurrencias de cáncer de mama y ovario.

√ Determinar la utilidad clínica en el manejo de los pacientes con sospecha de cáncer de mama y ovario.



### 3. MÉTODOS

#### 3.1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica

En junio de 2003 se realizó una búsqueda bibliográfica sin restricciones por fecha ni idioma en **Medline** (Pubmed), **Embase** (SilverPlatter) así como en otras bases de datos de la literatura médica consideradas relevantes: **Ibecs** (Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud), el **Ime** (Índice Médico Español) y **Lilacs** (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud). Se revisaron además la COCHRANE Library Plus, Cancerlit, y la NHS Centre for Reviews and Dissemination, que incluye las bases de datos de la HTA (Health Technology Assessment), Dare (Database of Abstracts of Reviews of Effects) y la NHS EED (Economic Evaluation Database). Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas para cada base de datos utilizando los correspondientes descriptores y agregando términos libres para suplir posibles deficiencias en la indexación de algunos artículos (Anexos: Tabla 1). Estas búsquedas fueron actualizadas en diciembre del 2003.

Para localizar estudios de investigación se revisaron las bases de datos gubernamentales norteamericanas del Instituto Nacional de Salud (ClinicalTrials.gov), del Instituto Nacional de cáncer (National Cancer Institute Clinical Trials database), del departamento de comercio (National Technical Information Services) así como del Sistema Nacional de Salud de Reino Unido (National Research Register). Se consultaron también las bases de datos y registros internacionales como la CCT (Current Controlled Trials), CTR (Controlled Trial Register de la Colaboración Cochrane), Centerwatch, CORDIS (Community Research and Development information Service), HSRproj (Health Services Research Projects in Progress), MRC (Medical Research Council). A nivel nacional se han consultado los registros DATRI (Datos de Transferencia de Resultados de Investigación de la red OTI/OTT) y TESEO (Tesis Universitarias Españolas).

Se consultaron adicionalmente otras páginas como las de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer de Francia, las de Medicare, las páginas de algunos ministerios de salud a nivel mundial (España, Reino Unido, Estados Unidos, Canadá, Australia, Francia) y dentro de las agencias de regulación de productos sanitarios la de la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA (European Medical Agency).

Se efectuaron también búsquedas con el motor de búsqueda Copernic en su versión 6, gratuita, para detectar informes gubernamentales en formato pdf.

### **3.2. Selección de los artículos**

La selección de los artículos fue realizada por dos investigadores. Cada investigador realizó una lectura de los resúmenes de manera independiente y ciega y seleccionó los artículos basándose en los criterios de inclusión e exclusión. Una vez realizada la selección primaria, los dos investigadores se reunieron y discutieron cada uno de los estudios, argumentando los motivos de inclusión/exclusión. En el caso de persistir discrepancias, éstas se resolvieron con la lectura del artículo completo.

#### **√ Criterios de inclusión:**

- Artículos originales (no resúmenes) publicados en inglés, español o francés que proporcionan datos primarios.
- Estudios en humanos.
- Estudios de tamaño  $\geq 10$  sujetos
- Estudios que utilicen el radiofármaco FDG
- Artículos específicos sobre recurrencia, entendiendo por esta la “reaparición de la enfermedad una vez tratado el tumor primario”

#### **√ Criterios de exclusión**

- Revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, comentarios y actas de congresos.
- Artículos en los que el término recurrencia se utiliza tanto para definir metástasis primarias como metástasis que se producen después del tratamiento del tumor.

### **3.3. Valoración y calificación de los artículos seleccionados**

Como paso previo a la valoración de la eficacia diagnóstica, se desarrolló una hoja de recogida de datos para los métodos y otra para los resultados, basadas en la lista de verificación elaborada por el grupo STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) (29) (Anexos: Tabla 2).

Para determinar el grado de validez de los estudios y la aplicabilidad de los resultados se emplearon las tres listas de verificación, que según el informe de la AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) (30), cubren completamente los cinco dominios establecidos para valorar la calidad de los estudios sobre

pruebas diagnósticas (población de estudio, descripción adecuada de la prueba, prueba de referencia apropiada, comparación ciega entre la prueba de referencia y la prueba diagnóstica y sesgo de verificación). Dichas listas son las elaboradas por la Colaboración Cochrane (31), la NHMRC (National Health and Medical Research Council) (32) y Lijmer et al (33) (Anexos: Tablas 5, 6, 7). Las dos primeras establecen una serie de cuestiones a considerar para valorar las principales fuentes de error. Lijmer et al (33) cuantifican el efecto de ciertas deficiencias metodológicas y señalan que un diseño casos y controles<sup>d</sup>, la utilización de diferentes pruebas de referencia y la falta de una descripción de cómo se realizó la prueba diagnóstica son los sesgos que ocasionan una mayor sobre-valoración de la eficacia diagnóstica.

Para asignar a los estudios grados o niveles de calidad se recurrió a las escalas propuestas por la HSR $\alpha$ D (Health Services Research & Development Service) (34), la NHS R&D (National Health Service, Research and Development) Centre for evidence based medicine (35) y Fryback y Thornbury (36) (Anexos: Tablas 8, 9, 10). La (HSR $\alpha$ D) proporciona una escala para valorar la validez interna. La NHS R&D (35) determina unos niveles y grados de recomendación y Fryback y Thornbury (36) proponen un modelo jerárquico que clasifica a los estudios según valoren la eficacia técnica, la eficacia en la exactitud diagnóstica, la eficacia terapéutica, la eficacia en los resultados para los enfermos o la eficacia social. En el supuesto de no existir información en el artículo para determinar si los pacientes eran consecutivos o para concluir si la prueba de diagnóstico y referencia se evaluaron de manera independiente y ciega, estos resultados se tomaron como negativos.

---

<sup>d</sup> Para estos autores, el diseño óptimo es un estudio de comparación prospectivo y ciego en una serie de pacientes consecutivos procedentes de una población clínica representativa. Cuando la eficacia diagnóstica se evalúa en un grupo de pacientes con la enfermedad y los resultados se comparan con un grupo separado de pacientes, hablamos de un estudio casos y controles.



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Cáncer de mama.

#### 4.1.1. Búsqueda bibliográfica

Para el cáncer de mama, la búsqueda primaria en Medline y Embase proporcionó un total de 237 y 135 referencias respectivamente. Después de la lectura independiente de los resúmenes y aplicando los criterios de selección previamente establecidos, los dos investigadores coincidieron en la selección de 18 artículos y discreparon en 6. Tras la reunión y discusión posterior se excluyeron cuatro de éstos por no cumplir los criterios de inclusión y al no poder llegar a un consenso en los otros dos, se seleccionaron para una revisión del artículo completo. La lectura de los artículos completos llevó a la inclusión definitiva de 14 artículos. Se excluyeron aquellos dos para los cuales ya existían dudas sobre si cumplían o no los criterios de inclusión y otros cuatro de la selección primaria por los motivos expuestos en la tabla 3 de los anexos. En Diciembre se actualizó la búsqueda y aparecieron 14 nuevos artículos en Embase y 5 en Pubmed, cumpliendo sólo dos de ellos los criterios de inclusión establecidos. No se encontraron artículos adicionales en las otras bases de datos de la literatura médica consultadas.

La búsqueda en las bases de datos que recogen estudios de investigación fue infructífera ya que no se pudieron encontrar ensayos clínicos finalizados. El Instituto Nacional de Salud de EEUU (ClinicalTrials.gov) pone de manifiesto la existencia de un ensayo clínico, diseñado para estudiar la efectividad de la PET en la valoración de la extensión de la enfermedad en mujeres con cáncer primario o recurrencias de mama, pero todavía está en fase de reclutamiento de pacientes.

#### 4.1.2. Revisiones sistemáticas

En las bases de datos consultadas no se pudieron encontrar revisiones sistemáticas que tuviesen como objetivo principal la valoración de la eficacia de la FDG-PET en la recurrencia del cáncer de mama, pero sí un informe acerca de la PET en cáncer de mama (37) y diversos informes sobre la PET en oncología que incluyen un análisis de la recurrencia (38-44).

La actualización del informe de evaluación de la HSR $\alpha$ D MDRC (1998) (38) hace un análisis por áreas anatómicas e incluye una valoración de la PET en la detección de tumores primarios de mama, en la estadificación de ganglios linfáticos axilares y en la detección de recurrencias y metástasis. En la detección de recurrencias incluye sólo dos artículos (Moon et al (45) y Bender et al (46)) y debido fundamentalmente a que son estudios retrospectivos, y a que la PET se utiliza como parte de una batería de pruebas, los autores concluyen que la investigación de la PET en estas indicaciones está en sus fases más iniciales.

La revisión de la AETSA (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía) (39) del año 2000 presenta una síntesis de los estudios de revisiones sistemáticas e informes de evaluación. Basándose también en los resultados de los estudios de Moon (45) y Bender (46) concluyen, una vez más, que la investigación está en su estadio más inicial y que se necesitan realizar más estudios para conocer el impacto clínico de la PET en el manejo de pacientes con recurrencias de cáncer de mama. El informe de la AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d' Intervention en Santé, Québec, Canadá) del año 2001 (44), expone que no se identificaron nuevos estudios desde las revisiones anteriormente citadas y se basa en éstas para concluir que la PET tiene potencial para detectar recurrencias.

El informe de la AHRQ, elaborado por la "Blue Cross and Blue Shield Association" de 2001 valora la actuación de la PET en el diagnóstico primario, estadificación de los nódulos linfáticos axilares, recurrencia loco-regional y en la recurrencia a distancia/metástasis. Sólo cumplieron los criterios de inclusión dos artículos que analizaban la recurrencia loco-regional (Hathaway et al (47) y Bender et al (46)) por lo que el informe concluye que la información es insuficiente para valorar la actuación de la PET. Los 5 estudios seleccionados de recurrencia a distancia no cumplieron los criterios de calidad debido al limitado número de sujetos, a la falta de información sobre la utilización de la prueba de referencia y a la falta de resultados sobre cambios producidos en el manejo de los pacientes.

La "Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer" de Francia establece estándares, opciones y recomendaciones 2002 para la utilización de la FDG-PET basándose en las pruebas científicas disponibles en el momento de la revisión y en la experiencia de un grupo de expertos (40). Concluyen que no existe un estándar para diagnosticar recurrencias y metástasis de cáncer de mama. La PET se propone sólo en casos de sospecha de recurrencia local o metástasis y se recomienda la realización de estudios multicéntricos y prospectivos para precisar el valor de la FDG-PET (en comparación con la RMN) en la detección precoz de recidivas y metástasis y en el manejo de las pacientes.

Las dos revisiones sistemáticas llevadas a cabo por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Salud Carlos III en 1997 y 2001 (41, 42) y el informe de la ICES (Institute for Clinical Evaluative Sciences) actualizado en septiembre del 2003 (43) no proporcionan resultados específicos sobre recurrencia de cáncer de mama, aunque sí ponen de manifiesto que la PET se muestra superior a otras técnicas de diagnóstico en la detección de metástasis de hueso, concluyendo sin embargo, que debido a las deficiencias metodológicas, no se pueden sacar conclusiones definitivas y que se precisan estudios de mayor calidad y orientados al manejo terapéutico y a resultados relevantes para la paciente.

---

### 4.1.3. Estudios originales que aportan datos primarios

#### 4.1.3.1. Aspectos metodológicos

##### √ Selección de pacientes

De los 14 estudios<sup>e</sup> incluidos en la selección primaria, dos (45, 48) evalúan la efectividad de la prueba en una cohorte mixta de individuos con y sin sospecha de enfermedad y 12 incluyen sólo a una cohorte de sujetos sospechosos de recurrencia, pero los criterios de selección son muy heterogéneos. En 11 de ellos no se documenta si se incluyeron a pacientes consecutivos.

Seis estudios (49-54) seleccionan a los sujetos sospechosos basándose principalmente en una elevación de los marcadores tumorales pero mientras que Tofoghi et al (49) consideran sólo pacientes con marcadores tumorales elevados, Lonneux et al (50) incluyen adicionalmente a un porcentaje de enfermos con sintomatología y Gallowitsch et al (51) a sujetos que muestran resultados no concluyentes en distintas pruebas convencionales. Suárez et al (52), Pecking et al (53) y Liu et al (54) incluyen sólo a pacientes con marcadores tumorales elevados que son asintomáticos y dan resultados negativos y/o inconcluyentes en distintas pruebas convencionales.

Cuatro grupos de trabajo (46, 47, 55, 56) incluyen como sospechosos a las pacientes que presentan síntomas, anomalías en el examen físico y/o resultados sospechosos, en distintas pruebas convencionales. Dos artículos no documentan los criterios de inclusión de pacientes (57, 58).

##### √ Adquisición de las imágenes PET

En relación a la técnica empleada en la preparación del paciente, obtención e interpretación de la prueba PET nos encontramos que existen protocolos muy diversos. Aunque todas las investigaciones mantienen un ayuno mínimo de 4 horas, no todas controlan el nivel de glucemia, ni evitan artefactos con una hidratación adecuada. No existen grandes variaciones en cuanto a la dosis administrada, pero sí existen diferencias importantes en la adquisición y reconstrucción de las imágenes. El tiempo desde la administración de la FDG hasta la adquisición de imágenes varía entre 30 y 90 minutos. La adquisición de las imágenes se realiza en modo 2D o 3D, siendo variable su duración (de 4 a 30 min por campo axial de visión). En los estudios en los que se utiliza corrección de atenuación la duración de la adquisición de imágenes de transmisión es también variable (de 2 a 30 min por campo axial de visión). El proceso de reconstrucción de la imagen utiliza técnicas iterativas o de retroproyección filtrada.

---

<sup>e</sup> En la actualización de diciembre de 2003 se identificaron dos estudios más (49, 50).

La interpretación de los resultados se hace de forma visual en 10 estudios y de manera visual y/o cuantitativa en cuatro. Para la valoración visual distintos expertos toman como referencia distintos órganos o tejidos y en el análisis cuantitativo Suárez et al (52) considera positivo un  $SUV \geq 2,5$  y Kim et al (55) un  $SUV \geq 3$ . Pecking et al (53) tienen en cuenta la razón tejido tumoral/no tumoral para establecer un resultado positivo. Con la excepción de tres estudios (45, 47, 48), en los que sí se establece que la interpretación de la FDG-PET es ciega a los resultados de otras pruebas, la valoración se hace o bien con conocimiento de los resultados clínicos y/o de otras técnicas de diagnóstico o no existe información en el texto para poder concluir al respecto.

### √ Pruebas de comparación

El número de artículos que incluyen técnicas de comparación es limitado (46-49, 51, 56, 58) y entre ellos existen tres estudios (48, 49, 51) que utilizan distintas pruebas convencionales en diferentes individuos y forman un solo grupo de comparación.

### √ Pruebas de referencia

La biopsia es considerada como la prueba de referencia ideal en todos los estudios, pero Hubner et al (58) son los únicos en aplicarla a todos los individuos de la cohorte de estudio. En cuatro estudios (46, 50, 53, 57) la biopsia se utiliza para verificar los casos positivos y el seguimiento clínico y/o radiológico o los resultados de distintas técnicas convencionales para confirmar los casos negativos. En otras tres investigaciones (49, 51, 55) la biopsia se emplea sólo para los casos de recurrencia loco-regional y el seguimiento clínico y/o radiológico en los casos de recurrencia a distancia, sin especificar como se validaron los resultados negativos. El seguimiento mínimo es de seis meses y el máximo de 54 meses. Existen seis estudios que utilizan la biopsia u otras técnicas de referencia sin especificar los criterios en los que se basaron para emplear dichas técnicas en cada individuo. No se conoce en ningún caso si la prueba de referencia se realiza de manera ciega a los resultados de la PET.

### √ Medidas de resultado

Todos los estudios valoran la eficacia diagnóstica pero sólo tres (51, 52, 55) proporcionan resultados sobre cambios producidos en el manejo o tratamiento del paciente como consecuencia de la FDG- PET. Vranjesevic et al (48) muestran estimaciones Kaplan-Meier de supervivencia para PET positivos y negativos.

### √ Criterios de validación

La tabla 13 de los anexos resume los resultados de los distintos estudios con sus respectivos niveles de calidad de la evidencia y grados de recomendación. Basándonos en la lista de verificación elaborada por la colaboración Cochrane (31) para la valoración de una prueba diagnóstica, ninguno de los artículos cumple los criterios establecidos para poder considerar los resultados obtenidos

de máxima validez. Aplicando la clasificación de la VA-TAP y tomando como negativos todos aquellos parámetros no documentados en el artículo (Anexos: Tabla 11) todas las investigaciones tienen grados de evidencia D y según la NHS tienen niveles de evidencia 4 y por lo tanto un grado de recomendación C.

**Tabla 8.** Aspectos metodológicos de los estudios (abreviaturas al final de la tabla).

Autor y año	Gallowitsch et al (2003)	Kamel et al (2003)	Lin et al (2002)
<b>Tipo de estudio</b>	• Retrospectivo.	• Retrospectivo.	• ¿Retrospectivo?
<b>Cohorte de pacientes</b>	• 62 pacientes SR sometidos a cirugía y con resultados de PC no concluyentes o MT elevados. • ¿Consecutivos?	• 86 pacientes SR por anomalías en el examen físico (n=35) o en distintas PC (n=25). • Consecutivos.	• 36 pacientes SR sin especificar causas. • ¿Consecutivos?
<b>Tumor primario</b>	• 17 ductales invasivos, 5 lobulares, 2 ductales in situ, 38 invasivos sin especificar.	• 48 ductales invasivos, 9 lobulares, 2 sarcomas 1 mucinoso multifocal.	• No se documenta.
<b>Tratamiento previo</b>	• Cirugía (62) Radioterapia (25), quimioterapia (21) y tratamiento hormonal (15)	• Cirugía conservadora (n=23) y mastectomía (n=37) con o sin radio/quimioterapia.	• Cirugía.
<b>Criterios de exclusión</b>	• No se documentan.	• Quimio/radioterapia 3 meses antes (n=3) • Otros procesos malignos (7) • Falta de seguimiento (5) • Fallos técnicos en la PET (3) • Diabetes (2)	• No se documentan.
<b>Descripción de la prueba FDG-PET</b>	• ECAT ART (Siemens) de cuerpo entero. • Ayuno superior a 4h. • Administración de 200 MBq. • Imágenes a los 70 min. • Imágenes en 3D (Con CA: 9 min emisión y 3 min transmisión y sin CA: 9 min emisión). • R. iterativa con/sin CA.	• GE Advance cuerpo parcial. • Ayuno superior a 4 h. • Administración 300-400 MBq. • Imágenes a los 45 min • 35 placas 2D (4 min emisión y 2 min transmisión). • R. iterativa o retroproyección filtrada con CA.	• GE Advance cuerpo entero. • Ayuno superior a 4h. • Reposo previo. • 370 MBq. de FDG. • Imágenes a los 30 min. • 35 placas 2D (5 min emisión). • R. por retroproyección filtrada sin CA.
<b>Interpretación de imágenes FDG-PET</b>	• Interpretación visual y prospectiva. • 2 observadores con experiencia, 3ª para consenso. • No especifica si es ciega a otras pruebas ni criterios para establecer un diagnóstico +.	• Interpretación visual • (+)= captación superior al parénquima hepático normal. • 2 observadores, independiente, ciega al resultado final pero no al diagnóstico inicial.	• Interpretación visual independiente por dos especialistas en MN. • No se especifican criterios para establecer un PET positivo ni si la interpretación es ciega a otras pruebas.
<b>Prueba de comparación</b>	• MG y US (34), TC (26), RMN (21), US abdominal (31), RX pulmón (29) y EH (38).	• En 25 pacientes se disponen de resultados de los MT.	• Se realizan TC y RMN en algunos sujetos pero no se proporcionan resultados.
<b>Interpretación de prueba de comparación</b>	No se describe.	• Se consideran elevados cuando los niveles son $\geq 18,9$ U/ml.	• No se describe.
<b>Prueba de referencia</b>	• Biopsia en casos de recurrencia local. • Biopsia o seguimiento hasta 54 meses con distintas PC (FDG-PET, TC, RMN, EH) en casos de recurrencia a distancia.	• Biopsia con histología como estándar de referencia. • Correlación con resultados de otras PC o seguimiento clínico con examen físico y pruebas de laboratorio (6-30 meses).	• Biopsia en casos positivos. • En casos negativos seguimiento durante un periodo mínimo de 1 año.
<b>Limitaciones</b>	• Selección de sujetos sospechosos (sesgo de selección). • Los resultados de la PET determinan el uso de la prueba de referencia oro (sesgo de verificación). • No se definen criterios para establecer un valor positivo ni si la interpretación es ciega a otros resultados (posible sesgo de medición) • No se especifica si las pruebas de referencia se evalúan de manera ciega a los resultados PET (posible sesgo de revisión).	• Selección de sujetos sospechosos (sesgo de selección). • La PET se interpreta conociendo el diagnóstico inicial (sesgo parcial de medida). • No se especifica en que se basaron para utilizar las distintas pruebas de referencia ni si la evaluación es ciega a los resultados de la PET (posible sesgo de revisión).	• Selección de sujetos sospechosos (sesgo de selección). • El patrón oro se utiliza sólo para los casos positivos (sesgo de verificación). • No se definen criterios para establecer un valor positivo ni si la interpretación es ciega a los resultados de otras pruebas (sesgo de medición). • No se especifica si las pruebas de referencia se evalúan de manera ciega a los resultados PET (sesgo de revisión).

Tabla 8 (Continuación).

Autor	Liu et al (2002)	Vranjesevic et al (2002)	Tofighi et al (2002)
<b>Tipo de estudio</b>	• Retrospectivo.	• Retrospectivo.	• Retrospectivo.
<b>Cohorte de pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 pacientes SR con MT elevados y asintomáticos con resultados negativos o equívocos en distintas PC (TC, Tc-99m MDP, MG, TC de tórax y abdomen).</li> <li>• Se consideran elevados los CA 15.3 &gt; 32 U/ml y los CEA &gt; 5ng/ml.</li> <li>• ¿Consecutivos?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 61 pacientes sometidos a una PET después del tratamiento inicial (42 sin motivo, 10 con ↑ MT, 9 con PC sospechosas)</li> <li>• Inclusión; resultados de PC realizadas en un intervalo de 3 meses, datos de 6 meses seguimiento, estado clínico en última consulta.</li> <li>• ¿Consecutivos?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 27 pacientes con un niveles de CA 15.3 elevados en el seguimiento después del tratamiento inicial.</li> <li>• Se consideran elevados los CA 15.3 &gt; 30 U/ml.</li> <li>• ¿Consecutivos?</li> </ul>
<b>Tumor primario</b>	• 23 ductales, 4 lobulares y 3 sin especificar.	• 45 ductales infiltrantes, 9 lobulares, 1 apocrino, 6 sin especificar.	• 19 ductales, 6 lobulares, 2 metástasis, 2 recurrencias loco-regionales y 2 sin especificar.
<b>Tratamiento previo</b>	No se documenta.	• Cirugía en todos (61), quimioterapia (46) y radioterapia (34).	• Cirugía en todos (27), radioterapia (23); 12 recibieron también quimioterapia.
<b>Criterios de exclusión</b>	No se documentan.	• Falta de seguimiento (sólo se incluyeron el 25% pacientes).	No se documentan.
<b>Descripción de la prueba FDG-PET</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECAT HR+ (Siemens) cuerpo entero.</li> <li>• Ayuno superior a 4h.</li> <li>• Administración de 370 MBq.</li> <li>• Imágenes a los 30-35 min desde la vejiga a la cabeza.</li> <li>• 47-63 planos en 2D (7 min emisión y 3 min transmisión).</li> <li>• ¿Reconstrucción con CA?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECAT HR+ (Siemens) cuerpo entero.</li> <li>• Ayuno superior a 6h.</li> <li>• 370-555 MBq de FDG.</li> <li>• Imágenes a los 45-60 min.</li> <li>• Imágenes con CA (11) y sin CA (50).</li> <li>• R por retroproyección filtrada o utilizando algoritmos (23).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gamma cámara de doble tiempo modificada.</li> <li>• Ayuno superior a 4h.</li> <li>• Operamida y diazepam.</li> <li>• 100-175 MBq FDG.</li> <li>• Imágenes a los 55-60 min desde tórax a abdomen.</li> <li>• Imágenes 3D con CA.</li> </ul>
<b>Interpretación de imágenes FDG-PET</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interpretación primaria visual por 3 expertos en MN, consenso. 2 desacuerdos.</li> <li>• Positivos = captación &gt; al tejido anexo, excluyendo pelvis renal, vejiga, intestino, miocardio y cerebro.</li> <li>• No ciegos a otros datos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reinterpretación visual por un experto.</li> <li>• Resultados dicotomizados en positivos y negativos. Sin especificar criterios.</li> <li>• Ciega a otros resultados clínicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interpretación visual por 3 especialistas en MN ciegos a los resultados de otras PC, consenso.</li> <li>• Se consideran positivos los focos de captación bien definidos excluyendo zonas de captación fisiológica.</li> </ul>
<b>Prueba de comparación</b>	• No se documenta.	• PC (EH (40), TC tórax (35) y abdomen(33), RX tórax (35), RMN (26), US (10), MG (16).	• PC (Mamografía, RX tórax, TC tórax, US o TC abdomen o RMN).
<b>Interpretación de prueba de comparación</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (-) o equívocos = negativos.</li> <li>• (+) o sospechosos = (+).</li> <li>• No ciega.</li> </ul>	• No se describe.
<b>Prueba de referencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia con histopatología.</li> <li>• Seguimiento con PC durante un mínimo de 1 año.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado clínico en última revisión determinado por seguimiento con PC (6-42 meses) (56), biopsia (18), aumento MT (3).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En casos positivos en PET o PC.</li> <li>• Histología para recurrencia loco-regional.</li> <li>• Estado clínico teniendo en cuenta el seguimiento con PC (6-18 meses) y respuesta al tratamiento.</li> </ul>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N° muy pequeño de subgrupo de sujetos sanos (2) y selección dudosa de sujetos sospechosos (sesgo de selección).</li> <li>• No se especifica si se basaron en la PET para usar la prueba de referencia oro (posible sesgo de verificación)</li> <li>• Interpretación no ciega a resultados de otras pruebas (sesgo de revisión).</li> <li>• No se especifica si las pruebas de referencia se evalúan de manera ciega a los resultados PET (posible sesgo de revisión).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selección de sujetos dudosa ¿consecutivos? (sesgo de selección).</li> <li>• No se definen los criterios para establecer un valor positivo (sesgo de medición).</li> <li>• El estado clínico se valora con distintas PC en cada individuo, biopsia o MT y no se especifica si de manera ciega a los resultados PET (sesgo de revisión).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N° muy pequeño de subgrupo de sujetos sanos (2) y selección dudosa de pacientes ¿C. exclusión? ¿Consecutivos? (sesgo de selección).</li> <li>• La prueba de referencia se utiliza sólo en casos positivos en la PET o en las PC (sesgo de verificación).</li> <li>• El estado clínico se valora con distintas técnicas en distintos individuos y no se especifica si las pruebas de referencia se evalúan de manera ciega a los resultados PET (posible sesgo de revisión).</li> </ul>

**Tabla 8** (Continuación).

Autor	Suárez et al (2002)	Kim et al (2001)	Pecking et al (2001)
<b>Tipo de estudio</b>	• Prospectivo.	• Prospectivo.	• Prospectivo.
<b>Cohorte de pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 45 pacientes con SR valorados con una FDG-PET por un aumento de los niveles de CA 15.3 y/o CEA en un mínimo de 3 determinaciones consecutivas. Asintomáticos, examen clínico y TC (-) o inconcluyentes.</li> <li>• CA 15.3 &gt; 30 U/ml y los CEA &gt; 5ng/ml.</li> <li>• ¿Consecutivos?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 27 pacientes previamente sometidos a cirugía y SR examinadas con la PET debido a masas palpables (14), mamografía anormal (1), escáner de hueso anormal (10) y otras anomalías (2).</li> <li>• ¿Consecutivos?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 132 determinaciones PET en 119 pacientes previamente tratados, con ↑ de los niveles CA 15.3 en 3 determinaciones consecutivas. Asintomáticos con resultados (-) en el examen físico y en ≠ PC (US hígado, escáner hueso, RX tórax y TC tórax y abdomen).</li> <li>• Consecutivos.</li> </ul>
<b>Tumor primario</b>	No se documenta.	No se documenta.	92 ductales, 15 lobulares, 1 apocrino, 11 intraductal.
<b>Tratamiento previo</b>	• Cirugía y quimioterapia (19%), radioterapia (15%), hormonoterapia (7%).	Cirugía con o sin quimioterapia o radioterapia.	• Cirugía en todos las pacientes y quimioterapia (64). • 48 aún reciben tamoxifeno.
<b>Criterios de exclusión</b>	• Falta de confirmación (4) y nº seguimiento < 12 meses (4).	• Falta de confirmación de resultados PET.	Falta de seguimiento (13).
<b>Descripción de la prueba FDG-PET</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ADAC C-PET 250 dedicada cuerpo entero.</li> <li>• Ayuno superior a 6h.</li> <li>• Glucemia &lt; 120 mg/dl.</li> <li>• Relajación y adm. diazepam.</li> <li>• 3MBq/Kg de FDG.</li> <li>• Imágenes a los 60 min desde cabeza a pelvis, incluye fémur.</li> <li>• R. iterativa con CA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECAT EXACT 47 (Siemens).</li> <li>• Ayuno superior a 6h.</li> <li>• Relajación y adm. Valium.</li> <li>• Vaciado de vejiga.</li> <li>• 370-555 MBq de FDG.</li> <li>• Imágenes a los 60 min desde cerebelo al final de la pelvis.</li> <li>• Imágenes de emisión de 6 min y transmisión y emisión de 30 min para zonas sospechosas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cámara de detección en coincidencia con NaI.</li> <li>• Ayuno de 12h.</li> <li>• Test glucemia.</li> <li>• Vaciado de vejiga</li> <li>• 144,24 ± 20,32 FDG por perfusión IV en pie.</li> <li>• Imágenes a los 65-90 min</li> <li>• Imágenes durante 30 min en 2 regiones; tórax y abdomen incluyendo pelvis.</li> <li>• R. iterativa sin CA.</li> </ul>
<b>Interpretación de imágenes FDG-PET</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interpretación visual y semicuantitativa con cálculo del SUV para áreas sospechosas.</li> <li>• 2 especialistas independientes.</li> <li>• (+)= Diferencias en la captación de distintas zonas tomando como (+) SUV &gt;2,5.</li> <li>• No se especifica si la interpretación es ciega a otros resultados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interpretación visual y cuantitativa con cálculo del SUV .</li> <li>• 2 expertos en MN, consenso.</li> <li>• Positivo cuando SUV &gt;3 o aumenta de forma desproporcionada con relación al tejido circundante.</li> <li>• No se especifica si la interpretación es ciega a otros resultados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interpretación visual y semicuantitativa para regiones de interés y zonas anexas.</li> <li>• 2 observadores independientes.</li> <li>• Una razón tejido tumoral/no tumoral de 2:9 se toma como positiva.</li> <li>• No se especifica si la interpretación es ciega.</li> </ul>
<b>Prueba de comparación</b>	• No se proporcionan datos.	No se proporcionan datos.	• No se proporcionan datos.
<b>Interpretación de prueba de comparación</b>	-	-	-
<b>Prueba de referencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia cuando es posible.</li> <li>• Confirmación con distintas PC (TC, RMN o US)</li> <li>• Seguimiento mínimo de 12 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recurrencia loco-regional con biopsia</li> <li>• Recurrencia a distancia; biopsia o resultados (+) en 2 o más PC con verificación por seguimiento clínico y radiológico ≥ 6 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia o aspiración con citología para casos (+) en la PET o PC.</li> <li>• Seguimiento clínico y radiológico con PC 2 y 12 meses más tarde para casos (-) con biopsia en casos (+).</li> </ul>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selección de sujetos sospechosos (sesgo de selección).</li> <li>• No se especifica si el uso de la prueba de referencia oro es independiente a los resultados PET (posible sesgo de verificación).</li> <li>• No se especifica si la interpretación es ciega (sesgo de medida).</li> <li>• No se especifica si las técnicas de referencia se evalúan de manera ciega a los resultados PET (sesgo de revisión).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selección de sujetos sospechosos (sesgo de selección).</li> <li>• La prueba de referencia oro se utiliza sólo en los casos positivos (sesgo de verificación).</li> <li>• No se especifica si la interpretación de la PET es ciega (sesgo de medida).</li> <li>• No se especifica como se validaron los casos negativos ni si las pruebas de referencia se evalúan de manera ciega al PET (sesgo de revisión).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nº muy pequeño de subgrupo de sujetos sanos (13) (sesgo de selección).</li> <li>• La prueba de referencia oro se utiliza para casos positivos en PET y PC (sesgo parcial de verificación).</li> <li>• No se especifica si la interpretación es ciega a resultados de otras pruebas (sesgo de medida).</li> <li>• No se especifica si las pruebas de referencia se evalúan de manera ciega a los resultados PET.</li> </ul>

Tabla 8 (Continuación)

Autor	Hubner et al (2001)	Lonneux et al (2000)	Hathaway et al (1999)
Tipo de estudio	• Retrospectivo.	• Retrospectivo.	• Retrospectivo.
Cohorte de pacientes	• 87 pacientes a los que se les realizaron 100 determinaciones PET ; en 35 para valorar un tumor primario y en 57 para recurrencias. En 5 se valoraron ambos. • ¿Consecutivos?	• 39 mujeres previamente tratadas. • 34 se incluyeron por mostrar un ↑ MT (CEA, CA 15.3 o CA 159) y 5 por síntomas físicos. ¿Consecutivos?	• 10 pacientes SR sometidos a un FDG-PET y RMN con un intervalo de 36 días al presentar signos y síntomas en la axila y proximidades. ¿Consecutivos?
Tumor primario	No diferencia primarios de recurrencias.	No se documenta.	2 estadio I, 5 estadio II, 3 estadio III.
Tratamiento previo	No se documenta.	• Cirugía con o sin radioterapia.	• Cirugía y disección de ganglios linfáticos. • 8 recibieron o estaban recibiendo quimioterapia, 7 recibieron radioterapia.
Criterios de exclusión	• Tener otros tumores primarios. • Quimio/radioterapia durante los 4 meses previos al PET. • Falta de seguimiento	• No se documentan.	• Fallos en la técnica (0).
Descripción de la prueba FDG-PET	• ECAT/EXACT (Siemens) (83) de cuerpo entero y ECAT 931 (Siemens) (4). • Ayuno superior a 4 h. • 185-370 MBq de FDG. • Imágenes de transmisión del pecho previas. • Escáneres de emisión regional en todos y de cuerpo entero en 83. • Reconstrucción con filtros Hann (retroproyección filtrada)	• ECAT EXACT HR. • Ayuno superior a 6h. • 370 MBq FDG. • Imágenes a los 60 min. • Escáneres en 3D de 5min de la vejiga a la cabeza. • Imágenes de transmisión de 3 min sólo en algunos individuos. • R. con retroproyección filtrada sin CA para algunos individuos y con CA para otros.	• GE advance cuerpo entero. • Ayuno superior a 4h. • Test glucemia. • 260-370 MBq de FDG. • Imágenes a los 45-60 min desde el cuello hasta la parte superior del abdomen. • 35 planos 2D por campo (10 min emisión y 15 min transmisión). • R. por retroproyección filtrada con CA.
Interpretación de imágenes FDG-PET	• Interpretación visual por 2 lectores que conocían la indicación para realizar la PET pero no lo resultados de otras TC. • (+)= Captación es mayor a la del pecho contralateral o a la de la pared torácica.	• Interpretación visual considerando positivo cualquier foco de captación. • No se especifica si la interpretación es ciega a los resultados de otras pruebas.	• Interpretación prospectiva visual y cuantitativa con cálculo del SUV. • 2 expertos en MN. • Positivo cuando SUV mayor al de estructuras normales. • Ciega a resultados de otras pruebas.
Prueba de comparación	• TC (44 individuos). • MG (16 individuos).	• No se proporcionan resultados.	• RMN.
Interpretación de prueba de comparación	• No se describe.	-	• 1 radiólogo ciego a resultados PET.
Prueba de referencia	• Histología.	• Técnicas de imagen orientadas en función de los resultados PET. • Biopsia. • Datos de seguimiento durante un periodo mínimo de 12 meses.	• Biopsia (4). • Correlación entre los resultados PET y RMN (6).
Limitaciones	• Selección dudosa de pacientes. ¿SR loco-regional? ¿C. inclusión? ¿Consecutivos? (sesgo de selección). • La interpretación no es totalmente ciega (sesgo parcial de medida) • Existen lagunas en cuanto a cómo se realizó la prueba de referencia (posible sesgo de revisión).	• Selección dudosa de pacientes con un nº muy pequeño de sujetos sanos (sesgo de selección). • No se especifica si la PET es ciega (posible sesgo de medición). • No se especifican criterios para utilizar las distintas pruebas de referencia ni si se evalúan de manera ciega a los resultados PET (sesgo de revisión).	• Tamaño muy pequeño de subgrupo de sujetos sanos (1) y selección dudosa de sujetos sospechosos ¿consecutivos? (sesgo de selección). • La determinación del diagnóstico final es poco fiable (sesgo de diagnóstico).

**Tabla 8** (Continuación)

Autor	Moon et al (1999)	Bender et al (1997)
<b>Tipo de estudio</b>	• Retrospectivo.	• Prospectivo (estudio abierto).
<b>Cohorte de pacientes</b>	• 57 pacientes con sospecha clínica de recurrencia (síntomas clínicos (10), masas tumorales (10), MT ↑, anomalías en PC (17), ninguna anomalía (7)). • ¿Consecutivos?	• 75 pacientes con SR tras presentar PC no decididas o sospechosas. Pacientes forman parte de un estudio de seguimiento para reestadificación. • ¿Consecutivos?
<b>Tumor primario</b>	No se documenta	Ductales (46), lobulares (10)
<b>Tratamiento previo</b>	• Todos fueron sometidos a cirugía con o sin radioterapia.	No se documenta.
<b>Criterios de exclusión</b>	• Pacientes con quimio/radioterapia en los 3 meses previos al PET. • Casos confirmados.	• Casos no confirmados por histología.
<b>Descripción de la prueba FDG-PET</b>	• ECAT 931 o ECAT 961 (Siemens) de cuerpo entero. • Ayuno superior a 6h., test glucemia. • Relajación previa. • Vaciado de vejiga. • 370-555 MBq de FDG. • Imágenes a los 40 min desde cabeza a muslos. • Imágenes de 4 min para 32 posiciones de cama con ECAT 931 y 6 min para 6-8 con la 961. • R. sin CA.	• ECAT EXACT 927/47 (Siemens). • Ayuno toda la noche, test glucemia. • 185-370 MBq de FDG con solución salina. • Imágenes a los 45-60 min desde el cuello a la pelvis. • 47 planos por campo (10 min emisión y 7 min transmisión). 2 series, 1º emisión y luego transmisión y viceversa. • R. por retroproyección filtrada con CA.
<b>Interpretación de imágenes FDG-PET</b>	• Interpretación visual por 3 observadores independientes. • 5 grupos: 1 = definitivamente (-), 2=probablemente (-), 3= posiblemente (+), 4=probablemente (+), 5=definitivamente (+). • Positivo ≥ 3. • Ciegos a resultados de otras pruebas pero no a indicación.	• Interpretación primaria visual por 2 expertos en MN. • Comparación con hígado o mediastino: Captación >: maligno. Captación = : sospecha. Captación < pero >tejido anexo: inespecífica. Ninguna captación: sano. • No ciegos a otros resultados.
<b>Prueba de comparación</b>	• No se documentan.	• RMN y TC en 63 pacientes. • Otras pruebas no documentadas.
<b>Interpretación de prueba de comparación</b>	-	No se describe.
<b>Prueba de referencia</b>	Verificación de casos positivos: • Biopsia. • Lesión (+) en 2 o más PC. • Seguimiento clínico o radiológico ≥ 6 meses.	• Biopsia en casos positivos excepto en 4 casos con invasión. • Seguimiento clínico en casos negativos ≥ 6 meses.
<b>Limitaciones</b>	• Selección dudosa de pacientes sospechosos ¿Consecutivos? (sesgo de selección). • No se utiliza la misma técnica de referencia en todos los individuos y no se especifica en que se basaron para realizar una u otra prueba, ni si la evaluación es ciega a los resultados PET (posible sesgo de revisión).	• Selección dudosa de pacientes sospechosos ¿Consecutivos? (sesgo de remisión). • La prueba de referencia oro se utiliza sólo en los casos positivos (sesgo de verificación). • La PET no se interpreta de manera ciega a los resultados de otras pruebas (sesgo de medición). • No se especifica si las pruebas de referencia se evalúan de manera ciega a los resultados PET (sesgo de revisión).

Abreviaturas: CA= corrección de la atenuación; CA 15.3= antígeno carbohidrato 15.3; CEA= antígeno carcinoembrionario; EH= Escintigrafía ósea; GE= General Electrics; MDP= metildifosfonato; MG= mamografía; MN= medicina nuclear; MT= marcadores tumorales; PC= pruebas convencionales; R= reconstrucción; RMN= Resonancia magnética nuclear; RX= Rayos X; SR= sospechosos de recurrencia; TC= Tomografía computarizada; US=Ultrasonidos.

Tabla 9. Aspectos metodológicos de los estudios incluidos en la actualización de diciembre 2003

Autor	Goerres et al (59) (2003)	Siggelkow et al (60)(2003)
Tipo de estudio	• Prospectivo.	• Retrospectivo.
Cohorte de pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 32 pacientes de 49 con SR local, regional o en pecho contralateral (Mamografías sospechosas de recurrencia loco-regional (19), recurrencia en pared torácica (5), pecho contralateral (8). Masas palpables en 22 mujeres).</li> <li>• Tamaño de lesión <math>\geq 10\text{mm}</math> en 27 y <math>&lt; 10\text{mm}</math> en 4.</li> <li>• ¿Consecutivos?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 73 determinaciones PET en 57 pacientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 35 escáneres en 33 pacientes SR (síntomas clínicos y resultados sospechosos en otras PC (27) y elevación de CA 15.3 (8) (Grupo I)</li> <li>- 38 escáneres en el seguimiento de 22 sujetos en el seguimiento de sujetos libres de enfermedad clínica (resultados negativos en examen físico, US, TC o RMN y niveles CA 15.3 <math>&lt; 35\text{ ku/l}</math>).</li> </ul> </li> <li>• ¿Consecutivos?</li> </ul>
Tumor primario	• No se documenta.	• 12 FIGO I, 32 FIGO II, 8 FIGO III y 5 FIGO IV.
Tratamiento previo	• Cirugía (100%), radioterapia (44%) y quimioterapia (38%).	• Cirugía (30), radioterapia (4), radio y quimioterapia (20), radio, quimioterapia y tratamiento antihormonal (33).
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de seguimiento (4).</li> <li>• Sin prueba de referencia (9).</li> <li>• No existen datos de la RMN (5).</li> </ul>	• No se documentan.
Descripción de la prueba FDG-PET	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GE Advance de cuerpo entero.</li> <li>• Ayuno mínimo de 4h.</li> <li>• 386 MBq de FDG.</li> <li>• Imágenes a los 45 min. Imágenes de emisión locales (4 min). Imágenes de transmisión locales de la mama en decúbito prono y a continuación imágenes desde el suelo pélvico a la cabeza en posición supina.</li> <li>• R. iterativa con CA para imágenes locales y por retroproyección filtrada sin CA para imágenes de cuerpo entero.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECAT EXACT 922/47 de cuerpo entero (70 escáneres).</li> <li>• ECAT 953/15 (3 pacientes).</li> <li>• <math>237 \pm 62\text{ MBq}</math> FDG.</li> <li>• Imágenes a los <math>69 \pm 20</math> minutos</li> <li>• R. iterativa con CA en 66 casos y por retroproyección filtrada sin CA en 7 casos.</li> </ul>
Interpretación de imágenes FDG-PET	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interpretación en consenso por dos especialistas en MN.</li> <li>• Lesiones malignas cuando la captación es comparable con la del cerebro o mayor a la del hígado.</li> <li>• Benignas cuando es comparable a la del pulmón e hígado.</li> <li>• Ciega a los resultados de la RMN y a otros resultados clínicos o radiológicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis retrospectivo de los informes originales por dos especialistas.</li> <li>• Los informes probablemente positivos y definitivamente positivos se clasificaron como positivos.</li> <li>• Los informes probablemente o definitivamente negativos se clasificaron como negativos.</li> <li>• Interpretación ciega a los resultados de otras pruebas.</li> </ul>
Prueba de comparación	• RMN.	• MG, US (mama y pared torácica) (27), TC (23), RMN (10) y escáner de hueso (5).
Interpretación de prueba de comparación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones malignas cuando la intensidad de la señal aumenta un 50% tras la administración del contraste.</li> <li>• Ciega a los resultados de otras pruebas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivos cuando los informes eran consistentes con un diagnóstico de malignidad.</li> <li>• Los informes negativos o no confirmados se clasificaron como negativos.</li> </ul>
Prueba de referencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citología o histología como prueba de referencia oro en casos positivos.</li> <li>• En casos con resultados negativos en la PET y/o RMN seguimiento <math>\geq 12</math> meses con PC (MG con o sin US).</li> <li>• En casos sospechosos en PET y/o RMN no confirmados por histología se añaden otras PC (MG, US, TC, escintigrafía hueso). Los resultados se leen en consenso y discuten con el ginecólogo para establecer el diagnóstico de referencia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En el grupo I: Seguimiento de todos las pacientes y confirmación de resultados positivos con histología (20), o resultados clínicos o de otras técnicas de imagen.</li> <li>• En el grupo II: seguimiento mínimo de 12 meses y confirmación de resultados positivos con otras TC.</li> </ul>
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selección dudosa de pacientes sospechosos ¿Consecutivos? (sesgo de selección).</li> <li>• La prueba de referencia oro se utiliza sólo en los casos positivos y se excluyen casos no confirmados (sesgo de verificación).</li> <li>• No se utiliza la misma técnica de referencia en todos los individuos y el diagnóstico final se establece con conocimiento de los resultados de la PET (sesgo de revisión).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selección dudosa de pacientes ¿C. exclusión? ¿Consecutivos? (sesgo de selección).</li> <li>• La prueba de referencia oro se utiliza sólo en algunos casos positivos (sesgo de verificación).</li> <li>• No se utiliza la misma técnica de referencia en todos los individuos y el diagnóstico final se establece con conocimiento de los resultados de la PET (sesgo de revisión).</li> </ul>

Abreviaturas: CA= corrección de la atenuación; CA 15.3= antígeno carbohidrato 15.3; EH= Escintigrafía ósea; FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics; GE= General Electrics; MG= Mamografía; MT= Marcadores tumorales; R= Reconstrucción; RMN= Resonancia magnética nuclear; RX= Rayos X; SR= sospechosos de recurrencia; TC= Tomografía computarizada; US=Ultrasonidos.

#### 4.1.3.2. Resultados clínicos

En la tabla 10 se presentan los resultados clínicos de los 14 artículos incluidos en la revisión. La **sensibilidad global** de la FDG-PET para detectar recurrencias de cáncer de mama varía entre un 84 y un 97,1%. Se observa que los falsos negativos aparecen con más frecuencia en hueso. Tres autores (46,55,56) señalan que la FDG-PET no detecta lesiones microscópicas. La **especificidad global** de la prueba es muy inferior (0%-84,2%). En los artículos en los que se documenta el origen de los falsos positivos se puede apreciar que la mayoría se deben a inflamaciones y a captaciones en músculo y ganglios linfáticos. Otras causas documentadas son las fracturas o enfermedades degenerativas de hueso, distintos artefactos e infecciones. El valor predictivo positivo (VPP) es elevado (82%-91,3%) mientras que el valor predictivo negativo (VPN) es muy variable (0%-95,8%). Existen sólo 2 estudios que proporcionan los resultados teniendo en cuenta el total de lesiones (49, 55) mostrando valores de sensibilidad y especificidad similares a los expresados en función de los individuos (S=85,7% y 95,8%) y (E= 0% y 84,6%).

Tres estudios comparan la **eficacia global** de la FDG-PET con la obtenida con las **pruebas convencionales** (48, 49, 51). En el grupo de comparación se incluyen distintas técnicas realizadas a diferentes individuos (TC, RMN, EH, Radiografía de tórax y abdomen, US, MG). Todas las investigaciones coinciden en que las pruebas convencionales son menos sensibles que la FDG-PET para detectar recurrencias ( $S_{PC}=78,6-84,6\%$ ). Respecto a la especificidad de las pruebas convencionales dos publicaciones (48, 51) muestran una especificidad de 62,5% y 68,4% y Tofigui et al (49) una especificidad del 100%. En esta última investigación sólo existen dos individuos libres de recurrencia (E=2/2) y cuando la especificidad se calcula en función de las lesiones da un valor del 50%. El VPP varía entre el 75,7% y el 100%, mientras que el VPN está entre el 28,6% y el 75%. Hubner et al (58) facilitan los resultados de los individuos a los que se les realizó una TC o una mamografía y se observa que la sensibilidad y especificidad de la TC (71% y 53,8% respectivamente) es inferior a la de la FDG-PET (85,7% y 72,7%) mientras que con la mamografía la sensibilidad es muy baja (22,2%) pero la especificidad es del 100%<sup>f</sup>.

La mayoría de los artículos valoran la eficacia de la FDG diferenciando entre recurrencias que se producen a nivel local, regional, loco-regional o a distancia. Todos los autores coinciden en que la FDG-PET es una técnica altamente eficaz para detectar **recurrencias locales**. Los valores de sensibilidad, VPP y VPN están entre el 80% y el 100% y la especificidad es prácticamente del 100% (E=96%-100%). Bender et al (46) comparan los resultados de la FDG-PET con los obtenidos con la TC y/o RMN y observan que la TC y/o RMN tiene una mayor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para detectar recidivas locales.

---

<sup>f</sup> En el estudio de Siggelkow et al (60), recuperado en la actualización de la búsqueda bibliográfica realizada en diciembre de 2003, la TC muestra igual sensibilidad y mayores especificidad y VPP, la RMN presenta valores de S y VPP similares, aunque no existen datos de especificidad. La mamografía presenta una especificidad del 100% pero una sensibilidad del 23,1%.

Gallowitsch et al (51) concluyen que no existen diferencias significativas entre la PET y las pruebas convencionales.

La sensibilidad es superior al 80% en todos los estudios que evalúan las **recurrencias regionales o recurrencias loco-regionales** (45-47, 55-57). Los valores de especificidad, VPP y VPN son igualmente elevados en cuatro de estos estudios (46, 47, 56, 57). El equipo de Kim et al (55), encuentran una especificidad y VPN del 66,7% y, en el estudio de Moon et al (45), dependiendo de cómo se realice la clasificación de los individuos en positivos y negativos (ver tabla 10), la especificidad varía, siendo del 27,8% o del 66,7% y el VPP del 38% o del 57,1%. En esta última investigación, de 18 lesiones que dieron falsos positivos, 15 se localizaban en los ganglios linfáticos. Los grupos de Suárez (52) y Hubner (58) también muestran falsos positivos en los ganglios linfáticos. En los tres estudios (46, 47, 51) en los que existió una comparación con otras técnicas se encontró que la PET detectaba significativamente un mayor número de lesiones de recurrencia en ganglios linfáticos y, Kamel et al (56), aunque no proporcionan datos, afirman que la PET detecta metástasis en ganglios mamarios internos difícilmente detectadas por otras técnicas<sup>9</sup>.

Dos (55, 56) de los tres estudios que valoran de forma global la **recurrencia a distancia** encuentran que la FDG-PET identifica el 100% de las lesiones (S=100%, VPP=100%). Lin et al (57) observan una sensibilidad del 83,3% y un VPP del 88,5%. Tres metástasis en hueso fueron responsables de los falsos negativos. La especificidad varía poco en los distintos estudios (82%-85,2%). Inflammaciones pulmonares y fracturas de hueso son dos de las causas de los falsos positivos.

Para las **recurrencias en hueso** dos estudios (46, 51) muestran valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN elevados. En el estudio de Moon et al (45) la sensibilidad y especificidad varía significativamente dependiendo de si se incluyen o no como positivos los individuos que dan un resultado posiblemente positivo (ver tabla 9). La sensibilidad excluyendo a estos individuos es del 68,7% e incluyéndolos del 81,2%. La especificidad baja del 100% al 85,7%. El VPP es superior al 85% en los dos casos y el VPN oscila entre el 58,3% y el 66,7%. Tofogui et al (49) sólo presentan datos de sensibilidad (S=85%). Vranjesevic et al y Lin et al (48, 57) aunque no proporcionan los resultados de los distintos órganos encuentran que los falsos negativos se deben a lesiones en hueso. En comparación con otras técnicas Gallowitsch et al (51) encuentran que la FDG-PET detecta de forma significativa menos lesiones en hueso que las pruebas convencionales, aunque en la identificación de individuos con metástasis se muestra superior a la escintigrafía con Tecnecio 99 Tofighi et al (49) no encuentran diferencias con la escintigrafía ósea y Bender et al (46) muestran que es significativamente superior a la TC/RMN. Estos mismos autores concluyen que la PET es superior a otras técnicas convencionales para detectar lesiones en **hígado** mientras que en **pulmón** no hallaron diferencias (S=83%, E=97%).

---

<sup>9</sup> En pacientes sospechosos de recurrencia loco-regional, Goerres et al observan que la sensibilidad de la PET es superior a la de la RMN pero la especificidad es muy inferior.

**Tabla 10.** Resultados clínicos (abreviaturas al final de la tabla).

Autor y año	Parámetros diagnósticos de la PET				Parámetros diagnósticos de las técnicas alternativas				Eficacia terapéutica
					Mamografía, US, TC, RMN, etc.				
	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN	
Gallowitsch et al (2003)	<i>En total sujetos SR (n=62):</i>				<i>PC en total sujetos SR (n=57)<sup>1</sup>:</i>				El estadio no se cambió en el 77,4% de los pacientes (48/62). Se subió en el 9,7% (6/62) y bajó en el 12,9% (8/62). Se cambió la estrategia terapéutica en el 21% (13/62).
	97,1%	82,1%	86,8%	95,8%	84,8%	62,5%	75,7%	75%	
	33/34	23/28	33/38	23/24	28/33	15/24	28/37	15/20	
	<i>En sujetos SR en huesos (n=38):</i>				<i>Tc-99m MDP en SR en hueso (n=38):</i>				
	92,3%	92%	85,7%	95,8%	92,3%	80%	70,6	95,2%	
	12/13	23/25	12/14	23/24	12/13	20/25	12/17	20/21	
	<i>En sujetos SR con MT elevados (n=31):</i>				<i>PC en SR con MT elevados (n=31):</i>				
95,7%	75%	91,7%	85,7%	87%	87,5%	95,2%	70%		
22/23	6/8	22/24	6/7	20/23	7/8	20/21	7/10		
<i>En sujetos SR con MT normales (n=31):</i>				<i>PC en SR con MT normales (n=26)<sup>1</sup>:</i>					
100%	85%	78,6%	100%	80%	50%	50%	80%		
11/11	17/20	11/14	17/17	8/10	8/16	8/16	8/10		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hubo concordancia en el 62,9% de las pacientes.</li> <li>• La PET detectó de forma significativa un mayor número de lesiones de metástasis en ganglios linfáticos y menos lesiones de hueso que las PC.</li> <li>• Los 5 FP en la PET se debían a 1 fractura de hueso, 1 necrosis de tejido graso con inflamación xantogranulomatosa y 1 radionecrosis y 1 granuloma.</li> </ul>									
Kamel et al (2003)	<i>En sujetos SR loco-regional<sup>1</sup> (n=46):</i>				Para 25 sujetos se valoraron los marcadores tumorales y se encontró un 42% (11/19) de FP y un 33% (2/6) FN, en comparación con un 11% de FP y 16% de FN hallados en la PET.				ND
	89%	84%	89%	84%					
	24/27	16/19	24/27	16/19					
	<i>En lesiones SR loco-regional (n=50)</i>								
	90%	84%	90%	84%					
	28/31	16/19	28/31	16/19					
<i>En sujetos SR a distancia<sup>2</sup> (n=57)</i>									
100%	97%	96%	100%						
26/26	30/31	26/27	30/30						
<i>En lesiones SR a distancia (n=68):</i>									
100%	82%	97%	100%						
57/57	9/11	57/59	9/9						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En recurrencia loco-regional los FP en la PET se debían a inflamaciones en mama y ganglios linfáticos axilares y los FN a lesiones de recurrencia cutánea &lt; 8 mm y a un adenocarcinoma de baja diferenciación en tejido mamario.</li> <li>• En recurrencia a distancia no hubo FN y el FP se correspondía con un granuloma tuberculoso.</li> </ul>									
Lin et al (2002)	<i>En lesiones SR local (n=36)</i>				ND				ND
	100%	96,8%	80%	100%					
	4/4	31/32	4/5	31/31					
	<i>En lesiones SR regional<sup>3</sup> (n=36):</i>								
	80%	100%	100%	96,8%					
4/5	31/31	4/4	31/32						
<i>En lesiones SR a distancia<sup>4</sup> (n=45):</i>									
83,3%	85,2%	78,9%	88,5%						
15/18	23/27	15/19	23/26						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El FP en recurrencia local se debía a una infección en la pared local causada por celulitis.</li> <li>• Los 4 FP en recurrencia a distancia se debían a 2 inflamaciones pulmonares y 1 fractura de costilla. Tres metástasis en hueso fueron responsables de los 3 FN.</li> </ul>									
Liu et al (2002)	<i>En sujetos SR (n=30)</i>				ND				ND
	96,4%	0%	93,1%	100%					
	27/28	0/2	27/29	1/1					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 FP ocasionados por una infección local en el tejido blando y una infección pulmonar a distancia. 1 FN en los ganglios linfáticos mediastínicos.</li> </ul>									
Vranjesevic et al (2002)	<i>En total de sujetos (n=61):</i>				<i>PC en total de sujetos (n=61):</i>				ND
	92,9%	84,2%	92,9%	84,2%	78,6%	68,4%	84,6%	59,1%	

## Resultados

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La PET y la TC fueron concordantes en el 75% de los casos, todos VP y VN.</li> <li>• En el 25% restante la PET diagnosticó el 80% y la TC el 25%. P&lt;0,05.</li> <li>• Los 3 FN en la PET se correspondían con 2 metástasis en hueso y 1 en la pared abdominal y los 3 FP con un derrame pleural, una actividad muscular fisiológica y una mastitis.</li> <li>• Estimaciones Kaplan-Meier de SLE muestran curvas estadísticamente diferentes para PET (+) y (-) y marginalmente significativas para la TC.</li> </ul>																																																																																									
Tofighi et al (2002)	<table border="1"> <tr> <td colspan="4"><b>En total de sujetos SR (N=25)</b></td> <td colspan="4"><b>PC en total de sujetos SR</b></td> </tr> <tr> <td>84%</td> <td>0%</td> <td>91,3%</td> <td>0%</td> <td>80%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>28,6%</td> </tr> <tr> <td>21/25</td> <td>0/2</td> <td>21/23</td> <td>0/3</td> <td>20/25</td> <td>2/2</td> <td>20/20</td> <td>2/7</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En total de lesiones SR (n=33)</b></td> <td colspan="4"><b>PC en total de lesiones SR (n=33)</b></td> </tr> <tr> <td>85,7%</td> <td>0%</td> <td>82,7%</td> <td>0%</td> <td>77,8%</td> <td>50%</td> <td>91,3%</td> <td>33,3%</td> </tr> <tr> <td>24/28</td> <td>0/5</td> <td>24/29</td> <td>0/4</td> <td>21/27</td> <td>2/4</td> <td>21/23</td> <td>2/6</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En sujetos con recurrencia LR:</b> S=100% (6/6)</td> <td colspan="4"><b>PC en recurrencia LR<sup>5</sup>:</b> S=66,7% (4/6)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En sujetos con recurrencia a distancia:</b> S=80% (16/20)</td> <td colspan="4"><b>PC en recurrencia a distancia:</b> S=80% (16/20)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En sujetos con recurrencia hepática:</b> S=66% (6/9)</td> <td colspan="4"><b>TC en recurrencia hepática:</b> S=63% (5/8)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En sujetos con recurrencia ósea:</b> S=89% (8/9)</td> <td colspan="4"><b>US en recurrencia hepática:</b> S=37,5% (3/8)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"></td> <td colspan="4"><b>EH en recurrencia ósea:</b> S=89% (8/9)</td> </tr> </table> <p>• 5 FP en la PET ocasionados por una inflamación de la mama, un bocio endotorácico y una acumulación en el timo, pared torácica y pulmón.</p>	<b>En total de sujetos SR (N=25)</b>				<b>PC en total de sujetos SR</b>				84%	0%	91,3%	0%	80%	100%	100%	28,6%	21/25	0/2	21/23	0/3	20/25	2/2	20/20	2/7	<b>En total de lesiones SR (n=33)</b>				<b>PC en total de lesiones SR (n=33)</b>				85,7%	0%	82,7%	0%	77,8%	50%	91,3%	33,3%	24/28	0/5	24/29	0/4	21/27	2/4	21/23	2/6	<b>En sujetos con recurrencia LR:</b> S=100% (6/6)				<b>PC en recurrencia LR<sup>5</sup>:</b> S=66,7% (4/6)				<b>En sujetos con recurrencia a distancia:</b> S=80% (16/20)				<b>PC en recurrencia a distancia:</b> S=80% (16/20)				<b>En sujetos con recurrencia hepática:</b> S=66% (6/9)				<b>TC en recurrencia hepática:</b> S=63% (5/8)				<b>En sujetos con recurrencia ósea:</b> S=89% (8/9)				<b>US en recurrencia hepática:</b> S=37,5% (3/8)								<b>EH en recurrencia ósea:</b> S=89% (8/9)				ND
<b>En total de sujetos SR (N=25)</b>				<b>PC en total de sujetos SR</b>																																																																																						
84%	0%	91,3%	0%	80%	100%	100%	28,6%																																																																																			
21/25	0/2	21/23	0/3	20/25	2/2	20/20	2/7																																																																																			
<b>En total de lesiones SR (n=33)</b>				<b>PC en total de lesiones SR (n=33)</b>																																																																																						
85,7%	0%	82,7%	0%	77,8%	50%	91,3%	33,3%																																																																																			
24/28	0/5	24/29	0/4	21/27	2/4	21/23	2/6																																																																																			
<b>En sujetos con recurrencia LR:</b> S=100% (6/6)				<b>PC en recurrencia LR<sup>5</sup>:</b> S=66,7% (4/6)																																																																																						
<b>En sujetos con recurrencia a distancia:</b> S=80% (16/20)				<b>PC en recurrencia a distancia:</b> S=80% (16/20)																																																																																						
<b>En sujetos con recurrencia hepática:</b> S=66% (6/9)				<b>TC en recurrencia hepática:</b> S=63% (5/8)																																																																																						
<b>En sujetos con recurrencia ósea:</b> S=89% (8/9)				<b>US en recurrencia hepática:</b> S=37,5% (3/8)																																																																																						
				<b>EH en recurrencia ósea:</b> S=89% (8/9)																																																																																						
Suárez et al (2002)	<table border="1"> <tr> <td colspan="4"><b>En sujetos SR (n=38):</b></td> </tr> <tr> <td>92%</td> <td>75%</td> <td>89%</td> <td>82%</td> </tr> <tr> <td>24/26</td> <td>9/12</td> <td>24/27</td> <td>9/11</td> </tr> </table> <p>• 6 FP en 3 pacientes; 2 inflamaciones en los ganglios linfáticos mediastínicos, un nódulo coloide en la tiroides, una captación en la pelvis y abdomen.</p>	<b>En sujetos SR (n=38):</b>				92%	75%	89%	82%	24/26	9/12	24/27	9/11	<p>Valores de CA 15.3 &gt; 60u/ml se asocian a PET positivos y &lt; 50 U/ml PET negativos.</p>	Se cambió el manejo en el 63% de los pacientes (24/38).																																																																											
<b>En sujetos SR (n=38):</b>																																																																																										
92%	75%	89%	82%																																																																																							
24/26	9/12	24/27	9/11																																																																																							
Kim et al (2001)	<table border="1"> <tr> <td colspan="4"><b>En total sujetos SR (n=27) :</b></td> </tr> <tr> <td>94,1%</td> <td>80%</td> <td>88,9%</td> <td>88,9%</td> </tr> <tr> <td>16/17</td> <td>8/10</td> <td>16/18</td> <td>8/9</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En lesiones SR (n=61):</b></td> </tr> <tr> <td>95,8%</td> <td>84,6%</td> <td>95,8%</td> <td>84,6%</td> </tr> <tr> <td>46/48</td> <td>11/13</td> <td>46/48</td> <td>11/13</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En lesiones SR local (n=12)</b></td> </tr> <tr> <td>87,5%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>7/8</td> <td>4/4</td> <td>7/7</td> <td>4/5</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En lesiones SR regional<sup>3</sup> (23)</b></td> </tr> <tr> <td>95%</td> <td>66,6%</td> <td>95%</td> <td>66,6%</td> </tr> <tr> <td>19/20</td> <td>2/3</td> <td>10/20</td> <td>10/20</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En lesiones SR a distancia<sup>4</sup> (26)</b></td> </tr> <tr> <td>100%</td> <td>83,3%</td> <td>95,2%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>20/20</td> <td>5/6</td> <td>20/21</td> <td>5/5</td> </tr> </table> <p>• La PET identificó un 30% (14/46) de lesiones malignas no sospechadas y un 55% (11/20) de las lesiones a distancias fueron identificadas sólo por la PET.</p> <p>• Los 2 FP se correspondían con una fractura de hueso y una lesión en el ganglio mediastínico. Los FN se asocian a lesiones no palpables &lt; 1cm.</p>	<b>En total sujetos SR (n=27) :</b>				94,1%	80%	88,9%	88,9%	16/17	8/10	16/18	8/9	<b>En lesiones SR (n=61):</b>				95,8%	84,6%	95,8%	84,6%	46/48	11/13	46/48	11/13	<b>En lesiones SR local (n=12)</b>				87,5%	100%	100%	80%	7/8	4/4	7/7	4/5	<b>En lesiones SR regional<sup>3</sup> (23)</b>				95%	66,6%	95%	66,6%	19/20	2/3	10/20	10/20	<b>En lesiones SR a distancia<sup>4</sup> (26)</b>				100%	83,3%	95,2%	100%	20/20	5/6	20/21	5/5	ND	Se cambió el tratamiento en el 48% de los pacientes (13/27).																											
<b>En total sujetos SR (n=27) :</b>																																																																																										
94,1%	80%	88,9%	88,9%																																																																																							
16/17	8/10	16/18	8/9																																																																																							
<b>En lesiones SR (n=61):</b>																																																																																										
95,8%	84,6%	95,8%	84,6%																																																																																							
46/48	11/13	46/48	11/13																																																																																							
<b>En lesiones SR local (n=12)</b>																																																																																										
87,5%	100%	100%	80%																																																																																							
7/8	4/4	7/7	4/5																																																																																							
<b>En lesiones SR regional<sup>3</sup> (23)</b>																																																																																										
95%	66,6%	95%	66,6%																																																																																							
19/20	2/3	10/20	10/20																																																																																							
<b>En lesiones SR a distancia<sup>4</sup> (26)</b>																																																																																										
100%	83,3%	95,2%	100%																																																																																							
20/20	5/6	20/21	5/5																																																																																							
Pecking et al (2001)	<table border="1"> <tr> <td colspan="4"><b>En SR a los 2 meses de la PET (n=119)</b></td> </tr> <tr> <td>92,9%</td> <td>30%</td> <td>86,8%</td> <td>46,1%</td> </tr> <tr> <td>92/99</td> <td>6/20</td> <td>92/106</td> <td>6/13</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En SR a los 12 meses de la PET (n=119)</b></td> </tr> <tr> <td>93,6%</td> <td>60%</td> <td>96,2%</td> <td>46,1%</td> </tr> <tr> <td>102/109</td> <td>6/10</td> <td>102/106</td> <td>6/13</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Con CA 15.3 &gt;30-≤50 U/ml a los 2 meses:</b></td> </tr> <tr> <td>91,6%</td> <td>38,4%</td> <td>57,9%</td> <td>83,3%</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Con CA 15.3 &gt;30-≤50 U/ml a los 12 meses:</b></td> </tr> <tr> <td>94,1%</td> <td>62,5%</td> <td>84,2%</td> <td>83,3%</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Con CA 15.3 &gt;50-≤75 U/ml a los 2 meses:</b></td> </tr> <tr> <td>94,6%</td> <td>14,3%</td> <td>89,8%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>con CA 15.3 &gt;50-≤75 U/ml a los 12 meses:</b></td> </tr> <tr> <td>95,1%</td> <td>50%</td> <td>98,3%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Con CA 15.5 &gt;75 u/ml a los 2 meses:</b></td> </tr> <tr> <td>90,3%</td> <td>0/0</td> <td>100%</td> <td>0/3</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>En SR con CA 15.5 &gt;75 u/ml a los 12 meses:</b></td> </tr> <tr> <td>90,3%</td> <td>0/0</td> <td>100%</td> <td>0/3</td> </tr> </table>	<b>En SR a los 2 meses de la PET (n=119)</b>				92,9%	30%	86,8%	46,1%	92/99	6/20	92/106	6/13	<b>En SR a los 12 meses de la PET (n=119)</b>				93,6%	60%	96,2%	46,1%	102/109	6/10	102/106	6/13	<b>Con CA 15.3 &gt;30-≤50 U/ml a los 2 meses:</b>				91,6%	38,4%	57,9%	83,3%	<b>Con CA 15.3 &gt;30-≤50 U/ml a los 12 meses:</b>				94,1%	62,5%	84,2%	83,3%	<b>Con CA 15.3 &gt;50-≤75 U/ml a los 2 meses:</b>				94,6%	14,3%	89,8%	25%	<b>con CA 15.3 &gt;50-≤75 U/ml a los 12 meses:</b>				95,1%	50%	98,3%	25%	<b>Con CA 15.5 &gt;75 u/ml a los 2 meses:</b>				90,3%	0/0	100%	0/3	<b>En SR con CA 15.5 &gt;75 u/ml a los 12 meses:</b>				90,3%	0/0	100%	0/3	ND	ND															
<b>En SR a los 2 meses de la PET (n=119)</b>																																																																																										
92,9%	30%	86,8%	46,1%																																																																																							
92/99	6/20	92/106	6/13																																																																																							
<b>En SR a los 12 meses de la PET (n=119)</b>																																																																																										
93,6%	60%	96,2%	46,1%																																																																																							
102/109	6/10	102/106	6/13																																																																																							
<b>Con CA 15.3 &gt;30-≤50 U/ml a los 2 meses:</b>																																																																																										
91,6%	38,4%	57,9%	83,3%																																																																																							
<b>Con CA 15.3 &gt;30-≤50 U/ml a los 12 meses:</b>																																																																																										
94,1%	62,5%	84,2%	83,3%																																																																																							
<b>Con CA 15.3 &gt;50-≤75 U/ml a los 2 meses:</b>																																																																																										
94,6%	14,3%	89,8%	25%																																																																																							
<b>con CA 15.3 &gt;50-≤75 U/ml a los 12 meses:</b>																																																																																										
95,1%	50%	98,3%	25%																																																																																							
<b>Con CA 15.5 &gt;75 u/ml a los 2 meses:</b>																																																																																										
90,3%	0/0	100%	0/3																																																																																							
<b>En SR con CA 15.5 &gt;75 u/ml a los 12 meses:</b>																																																																																										
90,3%	0/0	100%	0/3																																																																																							

avalia-t

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamaño medio detectado es de 16mm (4-24 mm).</li> <li>Detectó nódulos linfáticos de 6 mm.</li> </ul>								
Hubner et al (2000)	En 64 PET en SR (n= 57 pacientes).				TC (n=44 escáneres):				ND
	85,7% 36/42	72,7% 16/22	85,7% 36/42	72,7% 16/22	71% 22/31	53,8% 7/13	78,6% 22/28	43,7% 7/16	
					Mamografía (16 PET):				
				22,2% 2/9	100% 7/7	100% 2/2	50% 7/14		
<ul style="list-style-type: none"> <li>La PET no identificó 3 ganglios linfáticos positivos, una recurrencia en la pared torácica, una lesión pulmonar y una metástasis ósea.</li> <li>Fibrosis e inflamación crónica en pulmón y pleura, un granuloma y un nódulo linfático hilar positivo causaron FP.</li> <li>Lesión más pequeña detectada es de 4 mm.</li> </ul>									ND
Lonneux et al (2000)	En total sujetos SR (n=39)				ND				ND
	94% 31/33	50% 3/6	91% 31/34	60% 3/5					
<ul style="list-style-type: none"> <li>2FN y 3FP. Los FP se atribuyeron a una enfermedad degenerativa de hueso, a un artefacto en el hígado y a una atelectasia con posible infección.</li> <li>Descartó enfermedad en hueso, hígado y pulmón.</li> </ul>									
Hathaway et al (1999)	En SR en la axila o proximidades (n=10)				RMN en SR en la axila o proximidades (n=10)				ND
	100% 9/9	55,5% 5/9	100% 1/1	100% 5/5	55,5% 5/9	100% 1/1	100% 5/5	20% 1/5	
<ul style="list-style-type: none"> <li>La PET a pesar de identificar correctamente a todos los individuos con recurrencia no sirvió en ningún caso para determinar si existía una invasión del plexo braquial.</li> <li>La RMN proporcionó información adicional para poder identificar a individuos que se beneficiarían de una resección quirúrgica.</li> </ul>									
Moon et al (1999) Retrospectivo	En sujetos SR (n=57) tomando como positivos los de puntuación $\geq 4^6$ :				ND				ND
	93% 27/29	79% 22/28	82% 27/33	92% 22/24					
	En sujetos SR tomando como positivos los de puntuación $\geq 3^6$ :								
	93%	61%							
	En lesiones en hueso tomando positivos los de puntuación $\geq 4^6$ :								
	68,7% 11/16	100% 7/7	100% 11/11	58,3% 7/12					
	En lesiones en hueso tomando positivos los de puntuación $\geq 3^6$ :								
	81,2% 13/16	85,7% 6/7	92,8% 13/14	66,7% 6/9					
	En lesiones de ganglios linfáticos; positivos con puntuación $\geq 4^6$ :								
	100% 8/8	66,7% 12/18	57,1% 8/14	100% 12/12					
	En lesiones de ganglios linfáticos; positivos con puntuación $\geq 3^6$ :								
100% 8/8	27,8% 5/18	38% 8/21	100% 5/5						
En lesiones en mama, pulmón, pared torácica, hígado:									
100%	100%								
<ul style="list-style-type: none"> <li>Las metástasis de hueso dieron lugar a una mayor % de FN cuando se comparan con otras localizaciones. Tomando como positivo los de puntuación <math>\geq 4</math> la S=69% en comparación con una S=96% agrupando el resto de los órganos (p&lt;0,05).</li> <li>Mayor número de FP en ganglios linfáticos (p&lt;0,05)</li> <li>Los FP se piensa que fueron debidos a captaciones musculares en 5 lesiones, inflamaciones en 4, actividad de 2 grandes vasos sanguíneos y una captación en intestino. No se pudo identificar la causa en 6 lesiones.</li> </ul>									ND
Bender et al (1997) Prospectivo	En lesiones de recurrencia local (n=75):				TC/RMN en recurrencia local (n=63):				ND
	80% 16/20	96% 53/55	89% 16/18	93% 53/57	93% 14/15	98% 47/48	93% 14/15	98% 47/48	
	En lesiones de recurrencia en ganglios linfáticos (n=75):				TC/RMN en ganglios linfáticos (n=63):				
	97% 28/29	91% 42/46	88% 28/32	98% 42/43	74% 17/23	95% 38/40	89% 17/19	86% 38/44	
En lesiones de recurrencia en hueso (n=75):				TC/RMN en recurrencia en hueso (n=63):					

100%	98%	94%	100%	46%	98%	86%	88%
15/15	59/60	15/16	59/59	6/13	49/50	6/7	49/56
<i>En lesiones de recurrencia en pulmón (n=75):</i>				<i>TC/RMN en recurrencia en pulmón (n=63):</i>			
83%	97%	71%	99%	83%	96%	71%	98%
5/6	67/69	5/7	67/68	5/6	55/57	5/7	55/56
<i>En lesiones de recurrencia en hígado (n=75):</i>				<i>TC/RMN en recurrencia en hígado (n=23):</i>			
100%	97%	50%	100%	50%	95%	50%	95%
2/2	71/73	2/4	71/71	1/2	20/21	1/2	20/21
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La PET y la TC/RMN fueron concordantes en un 57% (42/47) de los casos positivos, dando ambas sólo 3FP. Adicionalmente la PET identificó un 28% de VP, mientras que la TC/RMN identificó sólo un 8%.</li> <li>• La TC/RMN se mostró superior en la identificación de recurrencia local y la PET en la identificación de nódulos linfáticos. También se mostró significativamente superior en hueso e hígado mientras que en pulmón no se hallaron diferencias.</li> <li>• En la PET 3 FP se debieron a artefactos y otros 4 a una elevada captación en los ganglios linfáticos.</li> <li>• Los 4FN en recurrencia local posiblemente se debieron a lesiones &lt; 7-10mm.</li> </ul>							

Abreviaturas: SR= sospechosos de recurrencia; MT = marcadores tumorales; ND= no determinado; PC = pruebas convencionales, EH= escintigrafía ósea; MG= mamografía; RMN= resonancia magnética nuclear; TC= tomografía computarizada; US=ultrasonidos; FP = Falsos positivos, FN = Falsos negativos, SLE= Supervivencia libre de enfermedad.

1 Se excluyeron 5 sujetos con resultados no concluyentes. 2 Se excluyeron 3 sujetos por tener otros tumores. 3 recurrencia en nódulos linfáticos, 4 Recurrencia en hueso, pulmón e hígado, 5 mama, pared torácica, regiones axilares, de la cadena mamaria interna y subclaviculares. 6 Puntuación de los resultados PET: 1=definitivamente negativo, 2=probablemente negativo, 3= posiblemente positivo, 4= probablemente positivo, 5=definitivamente positivo.

**Tabla 11.** Resultados clínicos de los estudios incluidos en diciembre de 2003.

Autor y año	Parámetros diagnósticos de la PET				Parámetros diagnósticos de las técnicas alternativas				Eficacia terapéutica
					Mamografía, US, TC, RMN, etc				
	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN	
Goerres et al (2003)	<i>En SR loco-regional (n=32):</i>				<i>RMN en SR loco-regional(n=32):</i>				ND
	100%	72%	73,7%	100%	78,6%	94,4%	91,7%	85%	
	14/14	13/18	14/19	13/13	11/14	17/18	11/12	17/20	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El test de McNemar reveló que no existían diferencias significativas entre la S y E de la PET y de la RMN y el coeficiente kappa que ambas técnicas podían complementarse.</li> <li>• 3 FP en la PET se debían a una captación en el pecho contralateral y a captaciones en nódulos linfáticos y pared torácica.</li> <li>• Si se combinasen ambas técnicas la sensibilidad y especificidad serían del 93 y 94% respectivamente.</li> </ul>								
Siggelkow et al (2003)	<i>En total de lesiones (n=73):</i>				<i>TC en pacientes SR:</i>				ND
	80,6%	97,6%	74,5%	98,3%	89,5%	100%	100%	66,7%	
	<i>En pacientes SR:</i>				<i>MG en pacientes SR:</i>				
	89,3%	85,7%	96,15%	80%	23,1%	100%	100%	23,1%	
	<i>En pacientes LEC :</i>				<i>RMN en pacientes SR :</i>				
	100%	-	100%	-	88,9%	-	100%	-	
					<i>EH en pacientes SR:</i>				
				40%	80%	85,7%	30,8%		
				<i>US en pecho y pared torácica:</i>					
				68,4%	83,3%	92,9%	45,5%		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La FDG-PET detectó correctamente todas las lesiones en hueso, hígado y pulmón al igual que lo hizo la TC, MG e US. 2 FN en los nódulos linfáticos fueron diagnosticados por la TC.</li> <li>• PET fue concordante con las PC en el 88,2% de los casos y proporcionó información adicional en 3 casos.</li> </ul>								

Abreviaturas: SR= sospechosos de recurrencia; LEC= libres de enfermedad clínica; ND= no determinado; EH= escintigrafía ósea; RMN= resonancia magnética nuclear; TC= tomografía computarizada; US= ultrasonidos; FP= falsos positivos, FN= falsos negativos.

## 4.2. Cáncer de ovario.

### 4.2.1. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda primaria de cáncer de ovario en Medline y Embase originó 119 y 180 artículos respectivamente. Los dos investigadores que realizaron la selección coincidieron en la inclusión de 13 artículos y sólo discreparon en dos. La reunión entre los dos investigadores llevó a la exclusión de estos dos estudios. Tras la lectura de los artículos a texto completo se rechazaron tres de los trece artículos seleccionados por los motivos expuestos en los anexos (Tabla 3). La búsqueda en otras bases de datos no proporcionó información adicional pero se localizaron dos estudios a través de la revisión manual de las referencias de los artículos y revisiones sistemáticas. Uno de estos cumplía los criterios de inclusión por lo que finalmente se incluyeron 11 artículos.

### 4.2.2. Revisiones sistemáticas

La única revisión sistemática recuperada la llevó a cabo la MSAC (Medical Services Advisory Committee) en el año 2001 (61), comité encargado de valorar las nuevas tecnologías y procedimientos para los que se solicita financiación de Medicare. Este informe, considerado como segunda parte de otro elaborado en el año 2000, evalúa la eficacia de la FDG-PET en distintos tipos de tumores: ovario, cérvix, endometrio, estómago y esófago. Basándose en los resultados de tres estudios sobre recurrencia (62-64), los autores concluyen que la PET tiene un valor predictivo positivo superior al de la TC y una exactitud igual o superior. La sensibilidad es baja para detectar lesiones precoces pero podría evitar la laparotomía en casos PET positivos. En esta revisión se comenta la posible limitación de los estudios debido al pequeño número de sujetos pero no se valoran otras deficiencias metodológicas.

### 4.2.3. Estudios originales que proporcionan datos primarios

#### 4.2.3.1. Aspectos metodológicos

##### √ Selección de pacientes

Como se puede apreciar en la tabla 12, existe sólo un estudio (65) que evalúa la eficacia de la FDG-PET en una cohorte consecutiva de pacientes previamente tratados de cáncer de ovario. En cuatro estudios (66-69) los sujetos a estudio se clasifican previamente como sospechosos de recurrencia o libres de enfermedad clínica. En tres de ellos los autores incluyen como sospechosas a mujeres que muestran niveles de CA-125 elevados, resultados anómalos en distintas técnicas convencionales o presentan sintomatología. Nakamoto et al (67) tienen en cuenta sólo los marcadores tumorales y los resultados de las técnicas convencionales para clasificar a las pacientes como sospechosas de recurrencia.

Cinco estudios evalúan la FDG-PET sólo en pacientes sospechosas de recurrencia (64, 70-73). Torizuka et al (70) seleccionan a las mujeres que presentan síntomas y niveles CA-125 elevados. El grupo de Kubich-Huch (64) incluye también a pacientes con resultados positivos en otras técnicas de imagen y el de Chang y el de Jiménez-Bonilla (71, 72) a los que tienen un aumento del CA-125, pero no muestran síntomas ni ninguna otra evidencia radiológica de enfermedad. Yen et al (73) no especifican los criterios para clasificar a los sujetos como con sospecha de recurrencia de enfermedad.

Un estudio (74) valora a pacientes en remisión clínica completa y con niveles CA-125 normales y TC negativa.

### √ **Adquisición de las imágenes PET**

Siete de los once estudios incluidos en la revisión emplean el tomógrafo ECAT EXACT 47 (Siemens) de cuerpo entero para realizar las determinaciones PET. Todos ellos mantienen un ayuno mínimo de 4 horas y la dosis administrada, con la excepción de los estudios de Rose (75) y Kubich-Huch (64), está en torno a los 370 MBq.

Los métodos empleados para evitar posibles artefactos en orina son muy heterogéneos. Tres grupos de trabajo (65, 68, 71) mantienen una buena hidratación e irrigación continua con administración de furosemida en todas o en la mayoría de las mujeres. García-Velloso et al (66) únicamente animan a las pacientes a mantener una buena hidratación y Kubich-Huch et al (64) colocan un catéter sin especificar si se realizó previamente una hidratación adecuada. En tres estudios (67, 70, 74), la colocación del catéter, con o sin hidratación previa, se aplica sólo a algunas pacientes, utilizando en el resto otras medidas, como puede ser el vaciado de vejiga. Sólo dos estudios (65, 66) documentan haber administrado tetrazepam o diazepam para impedir los artefactos musculares.

El tiempo desde la inyección de la FDG hasta la adquisición de las imágenes de emisión varía entre 30 y 90 minutos. Todos los estudios, exceptuando el de Karlan et al (69) utilizan escáneres de transmisión previos o simultáneos para corregir la atenuación. El número de imágenes de transmisión y emisión y el tiempo de adquisición de las mismas es muy variable (3 a 30 minutos). La reconstrucción de las imágenes se realiza por retroproyección filtrada, excepto en el estudio de Zimny et al (64), en el que la reconstrucción es iterativa.

La interpretación de las imágenes se hace siempre de manera visual y los grupos de Cho et al (65) y García Velloso et al (65, 66) cuantifican las regiones de interés con el cálculo del SUV, considerando positivo un SUV >3. Para la valoración visual, en todos los estudios en los que se documenta cómo se realizó la interpretación, se toma como valor positivo una captación superior a la del tejido anexo. Kubich Huch et al (64) consideran maligna una lesión cuando la captación es superior al cerebro y benigna cuando es similar a la del tejido anexo. Sólo cinco estudios documentan haber realizado la interpretación de manera ciega a los resultados clínicos y/o de otras técnicas de diagnóstico (64, 65, 68, 69, 73).

### √ Pruebas de comparación

En seis estudios (64-67, 70, 73) los resultados de la FDG-PET se comparan con los obtenidos con la TC, la RMN, o los niveles de CA-125. Tres de estos (67, 70, 73) utilizan indistintamente la TC o la RMN en distintos individuos, uno de ellos no especifica (73) si la interpretación de éstas se hizo de manera ciega a los resultados PET. Respecto a las tres publicaciones que proporcionan los datos obtenidos con la TC (64-66), sólo una (66) realiza determinaciones en la totalidad de pacientes pero no documenta si la interpretación se realizó sin conocimiento de los resultados de la PET. En los otros dos estudios la valoración es independiente y ciega pero dicha prueba no se emplea en todos los individuos.

### √ Prueba de referencia

La segunda cirugía se utiliza como prueba de referencia oro para verificar los resultados, pero son sólo tres los equipos (64, 65, 69) que emplean dicha técnica para verificar los resultados de todas las pacientes. Torizuka et al (70) utilizan la cirugía sólo para confirmar la recurrencia en los casos PET positivos y los estudios restantes verifican los resultados por cirugía o con un seguimiento clínico o radiológico, sin documentar en qué se basaron para recurrir a una u otra prueba. En estos últimos estudios el tiempo de seguimiento es muy variable (6 a 24 meses) y no se puede determinar si la interpretación de la prueba de referencia se realiza de manera ciega al PET.

### √ Medidas de resultado

Todos los estudios valoran la eficacia diagnóstica pero sólo dos (67, 72) proporcionan resultados sobre cambios producidos en el manejo o tratamiento del paciente como consecuencia de la FDG- PET.

### √ Criterios de validación

La tabla 14 de los anexos resume los resultados de los estudios de cáncer de ovario con sus respectivos niveles y grados de recomendación. Podemos observar que ocho de los estudios analizados son de carácter prospectivo (64, 66, 67, 69-71, 73, 74) y tres son retrospectivos (65, 68, 72). Con la excepción del estudio de Zimny et al (68) la cohorte de estudio no supera en ningún caso a los 35 pacientes. Según las lista de verificación elaborada por la colaboración Cochrane para determinar la validez y aplicabilidad de los resultados, sólo dos estudios (65, 69) cumplen todos los criterios establecidos por dicho grupo para considerar los resultados de máxima validez. Tomando como negativos los criterios no documentados (Anexos: Tabla 12), nueve de los once estudios tienen grados de evidencia D según la clasificación de al HSR&D y niveles de evidencia 4 con grados de recomendación C según la NHS R&D. El estudio de Cho et al (65) tiene, según estas mismas clasificaciones, un grado de evidencia C y un nivel

de evidencia 1b con grado de recomendación A, mientras que en el de Karlan et al (69) un grado de evidencia C, un nivel de evidencia 3b y grado de recomendación B (Anexos: Tabla 14). Todos los estudios valoran la eficacia diagnóstica pero sólo dos la eficacia terapéutica (67, 72).

**Tabla 12.** Aspectos metodológicos de los estudios (abreviaturas al final de la tabla).

Autor (año)	García-Velloso et al (2002)	Torizuka et al (2002)	Cho et al (2002)
<b>Tipo de estudio</b>	• Prospectivo	• Prospectivo	• Retrospectivo
<b>Cohorte de pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=24 pacientes previamente tratadas:</li> <li>-12 se consideran LEC.</li> <li>-12 son SR al presentar signos o aumento de los niveles de marcadores tumorales.</li> <li>• ¿Consecutivas?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=25 mujeres previamente tratadas y SR (15 tenían niveles CA125 elevados y el resto presentaban síntomas, anomalías en el examen físico, PC o marcadores tumorales elevados).</li> <li>• ¿Consecutivas?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=31 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario, tratadas y sometidas a un PET un mes antes de la cirugía para valorar las recurrencias.</li> <li>• Consecutivas.</li> </ul>
<b>Tumor primario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100% epitelial y 66,7% seroso.</li> <li>• 3 estadio I y el resto avanzados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma seroso (19) y otros.</li> <li>• 1 estadio I, 1 estadio II, 16 en estadio III y 2 en estadio IV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100% epiteliales.</li> </ul>
<b>Tratamiento previo</b>	• Cirugía y quimioterapia.	• Cirugía de citorreducción y quimioterapia.	• Cirugía.
<b>Criterios de exclusión</b>	• No se documenta.	• No se documenta.	• Más de un mes entre la PET o TC y la segunda cirugía.
<b>Descripción de la prueba FDG-PET</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECAT EXACT HR+ de cuerpo entero.</li> <li>• 370 MBq de FDG.</li> <li>• Imágenes de transmisión previas (15 min) y emisión a los 45 minutos (15 min por campo) del cuello a la pelvis.</li> <li>• Ayuno mínimo de 6h.</li> <li>• Hidratación y administración de Tetracepam.</li> <li>• R. con filtros Hann.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomógrafo SHR22000 de cuerpo entero.</li> <li>• 300-400 MBq</li> <li>• Imágenes de transmisión previas e imágenes de emisión a los 60 minutos desde el fémur a la cabeza.</li> <li>• Ayuno mínimo de 5h.</li> <li>• Vaciado de vejiga o colocación de catéter.</li> <li>• R. con algoritmos de retroproyección filtrada con CA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECAT EXACT 47</li> <li>• 370 MBq de FDG.</li> <li>• Imágenes de transmisión de la pelvis (30 min) previas.</li> <li>• Seis imágenes de emisión a los 45 minutos desde el oído medio a la pelvis. Imágenes de emisión (30) min en la pelvis .</li> <li>• Ayuno de 12h.</li> <li>• 500 ml agua, administración de furosemda y colocación de un catéter en todos.</li> <li>• Administración de diazepam.</li> <li>• R. por retroproyección filtrada con CA en imágenes regionales</li> </ul>
<b>Interpretación de imágenes FDG-PET</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interpretación visual por dos especialistas en MN.</li> <li>• Cuantificación de región de interés en imagen con CA con cálculo del SUV.</li> <li>• SUV &gt;3 positivos.</li> <li>• No se especifica si es ciega.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interpretación visual.</li> <li>• Positivo cuando la captación es superior a la actividad de fondo.</li> <li>• No ciega a otros datos clínicos y resultados de otras pruebas diagnósticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interpretación visual retrospectiva por un especialista en MN ciego a otros resultados.</li> <li>• En nódulos &gt; 2 cm (TC) en pelvis, cálculo del SUV.</li> <li>• En pelvis es positivo cuando SUV &gt; 3 y fuera de la pelvis cuando las acumulaciones son sospechosas visualmente.</li> </ul>
<b>Prueba de comparación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TC.</li> <li>• Niveles de CA-125.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PC (TC/RMN).</li> <li>• CA-125.</li> </ul>	• TC.
<b>Interpretación de prueba de comparación</b>	• Se consideraron positivos los CA-125 > 35 u/ML.	• Ciega a los resultados de la PET pero no a otros resultados clínicos.	• 2 radiólogos de manera simultánea ciegos a otros resultados.
<b>Prueba de referencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía con anatomopatología (13).</li> <li>• Seguimiento clínico (6-24 meses.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía con histología en 8 pacientes PET (+).</li> <li>• Seguimiento clínico ≥ 6 meses en todos los individuos.</li> </ul>	• Cirugía con histopatología en todas las pacientes.
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N° pequeño de sujetos en cada subgrupo y selección dudosa de pacientes (sesgo de selección)</li> <li>• No se especifica si se basaron en los resultados de la PET para utilizar la prueba de referencia oro (sesgo de verificación)</li> <li>• No se especifica si la PET se valoró con independencia de otros resultados (sesgo de medición).</li> <li>• No se especifica si las pruebas de referencia son ciegas a los resultados PET (sesgo de revisión).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N° pequeño de sujetos en cada subgrupo y selección dudosa de pacientes sospechosas (sesgo de selección).</li> <li>• No se especifican criterios para utilizar la prueba de referencia oro (sesgo de verificación).</li> <li>• La interpretación de la PET no es ciega a otras pruebas (sesgo de medición).</li> <li>• Las pruebas de referencia no son ciegas a los resultados PET (sesgo de revisión).</li> </ul>	• N° pequeño de sujetos (sesgo de selección).

Tabla 12 (continuación).

Autor	Chang et al (2002)	Zimny et al (2001)	Nakamoto et al (2001)
Tipo de estudio	• Prospectivo.	• Retrospectivo.	• Prospectivo.
Cohorte de pacientes	• n=28 mujeres sospechosas de recurrencia de cáncer de ovario (niveles CA125 > 35 U/ml, asintomáticas y daban negativo en el resto de las pruebas de imagen) • ¿Consecutivos?	• n=54 pacientes y 106 PET: - n=58 determinaciones PET en SR (niveles CA125 >35 U/ml (n=26) o exámen físico o PC (US o TC) daban positivas (n=32)). - n=48 PET en sujetos LEC. • ¿Consecutivos?	• n=24 mujeres tratadas: -12 consideradas SR (aumento de marcadores tumorales o PC positivas) (Grupo A). -12 consideradas libres de enfermedad clínica (Grupo B) • ¿Consecutivos?
Tumor primario	• 12 estadio II, 12 estadio III, 4 estadio IV.	• ≥ FIGO III • Adenocarcinoma excepto en 2.	• 21 epiteliales
Tratamiento previo	• Cirugía de citorreducción y quimioterapia.	• Cirugía y 44 habían recibido quimioterapia.	• Cirugía y quimioterapia.
Criterios de exclusión	• No se documentan.	• No se documentan.	• No se documentan.
Descripción de la prueba FDG-PET	• ECAT EXACT 47 o HR + de cuerpo entero. • 370 MBq de FDG. • 7-8 escáneres de emisión en 2D (7 min duración) a los 30 min desde la vejiga a la cabeza. Escáneres de transmisión inmediatamente después (3 min). • Ayuno mínimo de 4 horas. • Hidratación, administración de furosemida con irrigación continua. • Colocación de un catéter.	• ECAT 953/15 para 16 imágenes de abdomen y pelvis. • ECAT EXACT 922/47 para 90 escáneres de cuerpo entero. • 228 ± 53 MBq • Imágenes de transmisión inmediatamente después de las de emisión. • Ayuno mínimo de 4h. • Administración de solución salina y furosemida en todos. • Colocación de catéter en la mayoría de las pacientes. • R. iterativa.	• PCT3600W en 6 mujeres para imágenes de pelvis. Escáner de transmisión previo (10 min duración) y emisión a los 60 min de la FDG (10 min) • PET ADVANCE de cuerpo entero en 18 mujeres. 35 imágenes a los 60 min. • 370 MBq de FDG. • Ayuno mínimo de 5h. • Hidratación, furosemida y catéter en 6 pacientes. Vaciado de vejiga en el resto. • R. con CA para pelvis y sin CA para cuerpo entero.
Interpretación de imágenes FDG-PET	• Interpretación visual por dos expertos en MN llegando al consenso. • No ciegos a otros resultados.	• Interpretación retrospectiva en MN ciega a otros resultados llegando a un consenso. • Escala de 5 puntos de definitivamente normal a definitivamente anormal. • Los probables se consideran negativos.	• Interpretación visual consensuada por tres expertos en MN. • Lesiones positivas cuando la captación es moderadamente o significativamente superior a la del tejido o estructuras anexas. • No ciega a otros resultados.
Prueba de comparación	• No se documenta.	• No se documenta	• RMN o TC
Interpretación de prueba de comparación	-	-	• TC por 3 expertos ciegos al PET. • RMN. Grupo A ciego y en grupo B no ciego.
Prueba de referencia	• Cirugía e histopatología. • Seguimiento de más de 1 año.	• Histología o citología (n=31). • Seguimiento medio de 22 meses en 5 pacientes sanos y de 12 meses en 30 pacientes con recurrencia (positivos en FDG-PET, TC, CA125 o con histología (+)). • Concordancia entre la FDG-PET, la CA-125 y la TC (n=3)	• Histopatología (n=10). • Citología (n=1). • Seguimiento clínico y con PC durante al menos seis meses (n=12). • TC positivo (n=1).
Limitaciones	• Nº pequeño de sujetos y selección dudosa de pacientes (sesgo de selección). • No se especifica si se basaron en la PET para utilizar la prueba de referencia oro (sesgo de verificación). • No se especifican los criterios para establecer un resultado positivo y la interpretación no es ciega a otros resultados (sesgo de medición). • No se especifica si las pruebas de referencia son ciegas a los resultados de la PET.	• Selección dudosa de pacientes ¿Consecutivos?. ¿Criterios de exclusión?. (sesgo de selección). • Las prueba de referencia oro se utiliza dependiendo de los resultados de la PET (sesgo de verificación). • No se especifican los criterios para establecer un resultado positivo. (sesgo de medición). • Las pruebas de referencia no son independientes ni ciegas a los resultados obtenidos con la PET (sesgo de revisión).	• Nº pequeño de sujetos y selección dudosa (sesgo de selección). • No se especifica si se basaron en la PET para utilizar la prueba de referencia oro (sesgo de verificación). • La interpretación de la PET no es ciega a otros resultados (sesgo de medición). • No se especifica si las pruebas de referencia son evaluadas de manera ciega a los resultados de la PET (sesgo de revisión).

Tabla 12 (continuación).

Autor	Rose et al (2001)	Yen et al (2001)	Kubik-Huch et al (2000)
Tipo de estudio	• Prospectivo.	• Prospectivo.	• Prospectivo.
Cohorte de pacientes	• n=22 pacientes con cáncer de ovario (17) y peritoneo (5) avanzados que tuvieron una respuesta clínica completa (enfermedad residual ≤ 1 cm). Como requisito todos los pacientes tenían que tener los niveles CA125 normalizados y una TC (-). • ¿Consecutivos?	• n=24 mujeres previamente tratadas y sospechosas de recurrencia.	• n=19 pacientes: -8 casos sospechosos de un tumor primario. -11 sospechosos de recurrencia (niveles CA125 elevados (n=5), síntomas clínicos (n=4), positivo en el US (n=1) o parte del seguimiento (n=2)). Se excluyó uno por muerte por otro tumor. • ¿Consecutivos?
Tumor primario	• Estadio III o IV	• No se documenta	• No se documenta
Tratamiento previo	• Cirugía y quimioterapia.	• No se documentan.	• No se documenta.
Criterios de exclusión	• No se documenta.	• No se documentan.	• No haber realizado un TC o RMN. • Lesiones no examinadas histológicamente.
Descripción de la prueba FDG-PET	• Tomógrafo ECAT-EXACT de cuerpo entero. • 20 mCi de FDG. • Imágenes a los 60 minutos del abdomen y pelvis. • Ayuno de 4h. • Administración de solución salina y colocación de catéter y otros métodos para reducir artefactos en vejiga e intestino. • R. con y sin corrección de la atenuación.	• Tomógrafo ECAT EXACT 47 o HR+ de cuerpo entero. • 370 MBq • 7-8 escáneres de emisión en 2D (7 min duración) a los 45 min desde la vejiga a la cabeza. Escáneres de transmisión inmediatamente después (3 min). • R. por retroproyección filtrada con corrección de la atenuación.	• ADVANCE de cuerpo entero • 300-400 MBQ de FDG • Escáner de transmisión inmediatamente después de la inyección y escáneres de emisión a los 40 min desde la cabeza a las piernas (5 min duración cada uno). • Lavado de vejiga con colocación de catéter. • R. por retroproyección filtrada.
Interpretación de imágenes FDG-PET	• No se documenta	• Interpretación visual realizada por dos clínicos ciegos a los resultados de las PC y de los datos de CA-125. • Positivo cuando captación es superior a la del tejido anexo.	• Interpretación visual por un experto en MN ciego a los resultados de otras pruebas. • Una lesión se considera maligna cuando la captación es superior al cerebro y benigna cuando es similar al tejido anexo.
Prueba de comparación	• No se proporcionan datos.	• TC/RMN. • CA-125.	• TC. • RMN.
Interpretación de prueba de comparación	-	• No se documenta.	• Ciega a los resultados de otras pruebas. • (+)= nódulos sólidos > 6cm.
Prueba de referencia	• Laparotomías. • Biopsia para TC sospechosos.	• Cirugía. • Seguimiento.	• Laparotomía con histopatología.
Limitaciones	• N° pequeño de sujetos y selección dudosa ¿Consecutivos? ¿C. exclusión? (sesgo de selección). • No se especifican los criterios para establecer un PET positivo ni si la interpretación es ciega a los resultados de otras pruebas (sesgo de medición). • La prueba de referencia oro no es independiente y ciega a los resultados PET (sesgo de revisión).	• N° pequeño de pacientes y selección dudosa. ¿C. de inclusión y exclusión? ¿Consecutivos?. (sesgo de selección). • No se especifica si el patrón oro se aplica en función de los resultados de la prueba PET (sesgo de verificación). • No se especifica si las pruebas de referencia son evaluadas de manera ciega a los resultados PET (sesgo de revisión).	• N° muy pequeño de pacientes y selección dudosa ¿Consecutivos? (sesgo de selección). • La prueba de referencia se realiza con conocimiento de los resultados PET (sesgo de revisión).

Tabla 12 (continuación).

Autor	Jiménez-Bonilla et al (2001)	Karlan et al (1993)
Tipo de estudio	• Retrospectivo.	• Prospectivo.
Cohorte de pacientes	• n=20 pacientes en remisión clínica y SR (marcadores tumorales CA125, CA 19.9, CEA o CA 15.3 elevados). Todos mostraban resultados normales en la TC y 3 mostraban RMN normales. • ¿Consecutivos?	• n=13 pacientes previamente tratadas: -n=7 sospechosas de recurrencia (evidencias clínicas o radiológicas) -n=6 libres de enfermedad clínica. ¿Consecutivos?
Tumor primario	• No se documenta.	-
Tratamiento previo	• No se documenta.	• Cirugía de citorreducción y quimioterapia.
Criterios de exclusión	• No se documenta.	
Descripción de la prueba FDG-PET	• ECAT EXACT 47 • 1,5 MBq/Kg de FDG. • Ayuno mínimo de 6 horas • Relajación en posición supina durante 45 min. • R. con y sin corrección de la atenuación.	• SIEMENS/CTI 931/08-12 • 10 mCi de FDG. • Ayuno mínimo de 6 horas. • Imágenes a los 30 minutos visualizando todo el cuerpo por pasos. • Sin corrección de la atenuación.
Interpretación de imágenes FDG-PET	• Interpretación por 2 expertos para identificar áreas de captación en relación al patrón fisiológico.	• Interpretación visual para identificar áreas de captación en comparación con el tejido anexo. • Interpretación ciega a otras pruebas y resultados.
Prueba de comparación	• No se documenta.	• No se documenta.
Interpretación de prueba de comparación	-	-
Prueba de referencia	Los resultados sólo fueron confirmados en n=14 pacientes. • Biopsia en 7 pacientes. • Curso clínico en el seguimiento	• Cirugía en 12 pacientes.
Limitaciones	• N° pequeño de sujetos y selección dudosa ¿Consecutivos? ¿C. exclusión? (sesgo de selección). • No se especifican los criterios para utilizar la prueba de referencia oro. (sesgo de verificación). • No se especifica si la interpretación de la PET es ciega a otros resultados (sesgo de medición). • No se especifica si la prueba de referencia oro se utiliza sin conocimiento de los resultados PET (sesgo de revisión).	• N° pequeño de sujetos y selección dudosa ¿Consecutivos? ¿C. exclusión? (sesgo de selección). • No se especifica si la prueba de referencia se utiliza sin conocimiento de los resultados PET (sesgo de revisión).

Abreviaturas: SR= sospechosas de recurrencia; LEC= libres de enfermedad clínica; R= reconstrucción; CA= corrección de la atenuación; PC= pruebas convencionales; EH= escintigrafía ósea; MT= marcadores tumorales; RMN= resonancia magnética nuclear; TC= tomografía computarizada; US=ultrasonidos.; MN= medicina nuclear.

#### 4.2.3.2. Resultados clínicos

Cho et al (65), únicos autores en valorar la **eficacia global** de la FDG-PET en un grupo consecutivo de pacientes una vez finalizado el tratamiento primario, muestran valores de sensibilidad y especificidad bastante elevados cuando los resultados se expresan en función de los sujetos (S=81,3%, E=93,3%), pero una sensibilidad muy baja en cuanto a lesiones (S=45,3%, E=99,7%). El VPP y el VPN son del 92,9% y 82,4% para sujetos y superior al 90% para las lesiones. Cuando se comparan estos resultados con los obtenidos utilizando la TC observamos que

no existen grandes diferencias para detectar lesiones pero la sensibilidad y el VPN de la TC para identificar sujetos con recurrencia es del 100%. Esta diferencia se atribuye a que la tasa de detección para lesiones de tamaño 0,3-1,8 cm es mayor con la TC. No se encontraron diferencias significativas entre la eficacia de la PET y la obtenida cuando se utilizaron la PET y la TC combinadas.

La **eficacia global** calculada en los cuatro estudios (66-69) que incluyen a dos grupos diferenciados de individuos, sospechosos de recurrencia y libres de enfermedad clínica es muy variable. La sensibilidad oscila entre un 50% y un 92% y la especificidad entre un 60% y un 100%. El VPP es elevado en todos los estudios (83,3%-100%) y el VPN varía entre un 14,2% y un 91%. Dos de los anteriores estudios (67, 68) comparan los resultados de la PET con los obtenidos con la TC y los niveles CA-125 o con la RMN/TC y son concordantes en cuanto a que la sensibilidad y el VPN de la PET es superior, pero la especificidad es igual o inferior al de las otras pruebas valoradas. Nakamoto et al (67) encuentran a su vez que todos los parámetros diagnósticos aumentan cuando se utiliza la TC o RMN en conjunto con la PET.

La PET muestra valores de sensibilidad y VPP muy elevados cuando se emplea para identificar recurrencias en individuos con **sospecha clínica o radiológica de enfermedad**. La sensibilidad fluctúa entre un 80-100% y el VPP entre un 88,9-100%. La especificidad y el VPN son altamente variables en los diferentes estudios, oscilando la especificidad entre un 50-100% y el VPN entre un 0-100%. Torizuka et al (70) comparan los resultados de la PET con los obtenidos con la RMN/TC y con los niveles CA-125 y observan que las tres pruebas tienen igual especificidad y VPP pero la sensibilidad y VPN es muy superior con la PET. El equipo de García Velloso (66) llega a la misma conclusión cuando comparan la PET con la TC y con los niveles CA-125 y Kubich-Huch (64) también muestran un sensibilidad y VPN muy superior para la PET con relación a la TC y RMN. A diferencia de los anteriores autores, Yen et al (73) encuentran que la sensibilidad y el VPN no se modifica, pero la especificidad y el VPP de la PET es muy superior al obtenido con la RMN/TC o con los niveles CA-125. Según lo encontrado en dos estudios (67, 72), la FDG-PET modifica el manejo terapéutico en un porcentaje elevado de pacientes considerados sospechosos de recurrencia.

Para los sujetos considerados **libres de enfermedad clínica** observamos que, por lo general, los valores de sensibilidad son relativamente bajos. Exceptuando el estudio de Nakamoto et al (67) la sensibilidad es siempre inferior al 66,5%. El VPN oscila entre un 16,6% y un 88,9% y la especificidad y el VPP es superior o igual al 66,6% en cuatro (66-69) de los cinco estudios (66-69, 74) que evalúan recurrencia en sujetos libres de enfermedad clínica. El elevado número de falsos negativos en dichos sujetos se deben a lesiones microscópicas no diagnosticadas con la PET. El estudio de García-Velloso (66) es el único que ofrece resultados de comparación con la TC y los niveles de CA-125. La sensibilidad de estas pruebas es muy inferior a la encontrada con la PET.

Tabla 13. Resultados clínicos (abreviaturas al final de la tabla).

Autor y año	Parámetros diagnósticos de la PET				Parámetros diagnósticos de las técnicas alternativas				Eficacia terapéutica
					TC, RMN, Niveles CA-125, etc.				
	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN	
García Velloso MJ et al (2002)	<i>En total de sujetos (n=24) (1NC)<sup>1</sup>:</i>				<i>TC en total de sujetos tratados (6NC)</i>				ND
	92%	91%	92%	91%	23%	91%	75%	50%	
	12/13	10/11	12/13	10/11	3/13	10/11	3/4	10/20	
	<i>En sujetos SR (n=12) (1NC)</i>				<i>TC en sujetos SR (5NC)</i>				
	100%	100%	100%	100%	20%	100%	100%	20%	
	10/10	2/2			2/10	2/2	2/2	2/10	
	<i>En sujetos LEC (n=12):</i>				<i>TC en sujetos LEC (1NC)</i>				
	66,6%	88,8%	66,6%	88,8%	33,3%	88,8%	50%	80%	
	2/3	8/9	2/3	8/9	2/3	8/9	1/2	8/10	
					<i>Niveles CA-125 en total de sujetos:</i>				
				46,6%	100%	100%	61%		
				6/13	11/11	6/6	11/18		
				<i>Niveles CA-125 en sujetos SR:</i>					
				50%	100%	100%	28,6%		
				5/10	2/2	5/5	2/7		
				<i>Niveles CA-125 en sujetos LEC:</i>					
				33,3%	100%	100%	81,8%		
				1/3	9/9	1/1	9/11		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La PET dio positivo en 5 pacientes con TC no concluyentes, 4 con TC negativos y 2 con CA-125 negativos.</li> <li>• En sujetos LEC hubo un FP en PET y TC en un paciente con un leiomioma uterino y un FN en PET, TC y CA-125 un paciente con enfermedad residual microscópica.</li> <li>• En sujetos SR hubo concordancia entre la PET y CA-125 en 11 de 12 pacientes. Un valor no concluyente para un paciente con infección intra-abdominal.</li> </ul>									
Torizuka T et al (2002)	<i>En sujetos SR (n= 25)<sup>2</sup>:</i>				<i>TC o RMN en sujetos SR:</i>				ND
	80%	100%	100%	55,5%	55%	100%	100%	35,7%	
	16/20	5/5	16/16	5/9	11/20	5/5	11/11	5/14	
					<i>CA-125 en sujetos SR:</i>				
					75%	100%	100%	50%	
				15/20	5/5	15/15	5/10		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La PET confirma la recurrencia en 13/15 pacientes con niveles CA-125 elevados y 3/5 pacientes con niveles CA-125 negativos.</li> <li>• Las imágenes convencionales confirman la recurrencia en sólo 8/15 individuos con CA-125 elevados.</li> <li>• 1 de los 4 FN se debe a una recurrencia quística.</li> </ul>									
Cho S-M et al (2002)	<i>En total de lesiones (n=465):</i>				<i>TC en lesiones (n=315):</i>				ND
	45,3%	99,7%	97,1%	90,5%	54,5%	99,6%	96,8%	91,2%	
	34/75	389/390	34/35	389/430	30/55	259/260	30/31	258/283	
					<i>TC en sujetos (n=21):</i>				
	81,3%	93,3%	92,9%	82,4%	100%	90%	91,7%	100%	
	13/16	14/15	13/14	14/17	11/11	9/10	11/12	9/9	
					<i>FDG-PET y TC combinado en lesiones (n=315):</i>				
					58,2%	99,6%	97%	91,8%	
					32/55	259/260	32/33	259/282	
					<i>FDG-PET y TC combinado en sujetos (n=21):</i>				
				100%	90%	91,7%	100%		
				11/11	9/10	11/12	9/9		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las diferencias en exactitud fueron no significativas para la TC, FDG-PET y PET-TC combinado (<math>\chi^2 &lt; 5,991</math>).</li> <li>• La tasa de detección para lesiones de tamaño 0,3-0,7 es significativamente mayor para la TC.</li> <li>• La detección para tamaños de 0,7-1,8 cm es mayor para la TC aunque la diferencia no es significativa.</li> <li>• 1FP en un pseudoquiste infectado y 1 FN cuando la PET se realizó a los 11 días de haber recibido quimioterapia.</li> </ul>									
Chang WC et al (2002)	<i>En sujetos SR (n=28)</i>				ND				ND
	95%	87,5%	95%	87,5%					
				19/20	7/8	19/20	7/8		

avalia-t

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1FP causado por un quistadenoma seroso en el ovario.</li> <li>• 1 FN causado por una inflamación pélvica.</li> </ul>																																										
Zimny M et al (2001) Retrospectivo	<p><b>En total de determinaciones PET (106)<sup>3</sup>:</b></p> <table border="1"> <tr> <td>83%</td> <td>83%</td> <td>96%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>73/88</td> <td>15/18</td> <td>73/76</td> <td>15/30</td> </tr> </table> <p><b>Determinaciones PET en SR (n=58)</b></p> <table border="1"> <tr> <td>94%</td> <td>75%</td> <td>98%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>51/54</td> <td>3/4</td> <td>51/52</td> <td>3/6</td> </tr> </table> <p><b>Determinaciones en LEC (n=48)</b></p> <table border="1"> <tr> <td>65%</td> <td>86%</td> <td>92%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>22/34</td> <td>12/14</td> <td>22/24</td> <td>12/24</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1FP se debió a alteraciones quísticas en el ligamento ovárico y 2FP a una actividad inespecífica en el intestino</li> <li>• 12 de los 15 FN también lo fueron con las técnicas convencionales.</li> </ul>	83%	83%	96%	50%	73/88	15/18	73/76	15/30	94%	75%	98%	50%	51/54	3/4	51/52	3/6	65%	86%	92%	50%	22/34	12/14	22/24	12/24	ND	El periodo medio libre de enfermedad fue de 20 meses para las pacientes con un PET (-) y de 6 meses para las pacientes PET (+).																
83%	83%	96%	50%																																								
73/88	15/18	73/76	15/30																																								
94%	75%	98%	50%																																								
51/54	3/4	51/52	3/6																																								
65%	86%	92%	50%																																								
22/34	12/14	22/24	12/24																																								
Nakamoto Y et al (2001)	<p><b>En total sujetos (n=24):</b></p> <table border="1"> <tr> <td>84,2%</td> <td>60%</td> <td>83,3%</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>16/19</td> <td>3/5</td> <td>10/12</td> <td>9/12</td> </tr> </table> <p><b>En sujetos SR (n=12):</b></p> <table border="1"> <tr> <td>80%</td> <td>50%</td> <td>89%</td> <td>33,3%</td> </tr> <tr> <td>8/10</td> <td>1/2</td> <td>8/9</td> <td>1/3</td> </tr> </table> <p><b>En sujetos LEC (n=12)</b></p> <table border="1"> <tr> <td>88,9%</td> <td>66,6%</td> <td>66,6%</td> <td>88,9%</td> </tr> <tr> <td>8/9</td> <td>2/3</td> <td>2/3</td> <td>8/9</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En sujetos SR los 2 FN se debieron a lesiones &lt; 1 cm. El FP se debió a una artritis en la región supraclavicular.</li> <li>• En sujetos LEC el FN se debió a lesiones &lt; 1cm.</li> </ul>	84,2%	60%	83,3%	75%	16/19	3/5	10/12	9/12	80%	50%	89%	33,3%	8/10	1/2	8/9	1/3	88,9%	66,6%	66,6%	88,9%	8/9	2/3	2/3	8/9	<p><b>RMN o TC en total sujetos (n=15)<sup>4</sup>:</b></p> <table border="1"> <tr> <td>72,7%</td> <td>75%</td> <td>88,9%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>8/11</td> <td>3/4</td> <td>8/9</td> <td>3/6</td> </tr> </table> <p><b>RMN o TC en conjunto con la PET (n=18):</b></p> <table border="1"> <tr> <td>92,3%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>83,3%</td> </tr> <tr> <td>12/13</td> <td>5/5</td> <td>12/12</td> <td>5/6</td> </tr> </table>	72,7%	75%	88,9%	50%	8/11	3/4	8/9	3/6	92,3%	100%	100%	83,3%	12/13	5/5	12/12	5/6	En SR se modificó el estadiaje en un 58,3% de los individuos y el tratamiento en el 41,7%. En LEC se modificó el estadiaje en el 25% y el tratamiento en el 8,3%.
84,2%	60%	83,3%	75%																																								
16/19	3/5	10/12	9/12																																								
80%	50%	89%	33,3%																																								
8/10	1/2	8/9	1/3																																								
88,9%	66,6%	66,6%	88,9%																																								
8/9	2/3	2/3	8/9																																								
72,7%	75%	88,9%	50%																																								
8/11	3/4	8/9	3/6																																								
92,3%	100%	100%	83,3%																																								
12/13	5/5	12/12	5/6																																								
Rose PG et al (2001)	<p><b>En sujetos LEC (según texto)<sup>5</sup>:</b></p> <table border="1"> <tr> <td>10%</td> <td>42%</td> <td>12%</td> <td>36%</td> </tr> </table> <p><b>En sujetos LEC (según tabla):</b></p> <table border="1"> <tr> <td>18,2%</td> <td>45,4%</td> <td>25%</td> <td>35,7%</td> </tr> <tr> <td>2/11</td> <td>5/11</td> <td>2/8</td> <td>5/14</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sólo se diagnosticaron correctamente 1/9 áreas macroscópicas y ninguna de las cuatro áreas microscópicas.</li> <li>• La PET sólo diagnóstico correctamente una lesión de 1,5 cm y ninguna de las lesiones &lt; 1cm.</li> <li>• Modificaciones técnicas (hidratación, diuresis, etc) no alteraron los datos.</li> </ul>	10%	42%	12%	36%	18,2%	45,4%	25%	35,7%	2/11	5/11	2/8	5/14		ND																												
10%	42%	12%	36%																																								
18,2%	45,4%	25%	35,7%																																								
2/11	5/11	2/8	5/14																																								
Yen RF et al (2001)	<p><b>En sujetos SR (n=24)</b></p> <table border="1"> <tr> <td>90,9%</td> <td>92,3%</td> <td>90,9%</td> <td>92,3%</td> </tr> <tr> <td>10/11</td> <td>12/13</td> <td>10/11</td> <td>12/13</td> </tr> </table> <p><b>RMN o TC en sujetos SR:</b></p> <table border="1"> <tr> <td>90,9%</td> <td>46,2%</td> <td>58,8%</td> <td>85,7%</td> </tr> <tr> <td>10/11</td> <td>6/13</td> <td>10/17</td> <td>6/7</td> </tr> </table> <p><b>Niveles en CA-125 en sujetos SR:</b></p> <table border="1"> <tr> <td>90,9%</td> <td>76,9%</td> <td>76,9%</td> <td>90,9%</td> </tr> <tr> <td>10/11</td> <td>10/13</td> <td>10/13</td> <td>10/11</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las diferencias entre la especificidad de la PET y la especificidad de la tc/rmn fueron estadísticamente significativas.</li> </ul>	90,9%	92,3%	90,9%	92,3%	10/11	12/13	10/11	12/13	90,9%	46,2%	58,8%	85,7%	10/11	6/13	10/17	6/7	90,9%	76,9%	76,9%	90,9%	10/11	10/13	10/13	10/11		ND																
90,9%	92,3%	90,9%	92,3%																																								
10/11	12/13	10/11	12/13																																								
90,9%	46,2%	58,8%	85,7%																																								
10/11	6/13	10/17	6/7																																								
90,9%	76,9%	76,9%	90,9%																																								
10/11	10/13	10/13	10/11																																								
Kubich-Huch RA et al (2000)	<p><b>En sujetos SR (n=10):</b></p> <table border="1"> <tr> <td>100%</td> <td>50%</td> <td>88,9%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>8/8</td> <td>1/2</td> <td>8/9</td> <td>1/1</td> </tr> </table> <p><b>TC en SR (n=7):</b></p> <table border="1"> <tr> <td>40%</td> <td>50%</td> <td>66,6%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>2/5</td> <td>1/2</td> <td>2/3</td> <td>1/4</td> </tr> </table> <p><b>RMN en SR (n=9):</b></p> <table border="1"> <tr> <td>85,7%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>66,6%</td> </tr> <tr> <td>6/7</td> <td>2/2</td> <td>6/6</td> <td>2/3</td> </tr> </table>	100%	50%	88,9%	100%	8/8	1/2	8/9	1/1	40%	50%	66,6%	25%	2/5	1/2	2/3	1/4	85,7%	100%	100%	66,6%	6/7	2/2	6/6	2/3		ND																
100%	50%	88,9%	100%																																								
8/8	1/2	8/9	1/1																																								
40%	50%	66,6%	25%																																								
2/5	1/2	2/3	1/4																																								
85,7%	100%	100%	66,6%																																								
6/7	2/2	6/6	2/3																																								
Jiménez-Bonilla J et al (2000)	<p><b>En sujetos SR (n=14):</b></p> <table border="1"> <tr> <td>100%</td> <td>50%</td> <td>92,3%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>12/12</td> <td>1/2</td> <td>12/13</td> <td>1/1</td> </tr> </table>	100%	50%	92,3%	100%	12/12	1/2	12/13	1/1	ND	El FDG-PET modificó el manejo terapéutico en el 71,4% de las pacientes.																																
100%	50%	92,3%	100%																																								
12/12	1/2	12/13	1/1																																								
Karlan BY et al (1993)	<p><b>En total de sujetos (n=13):</b></p> <table border="1"> <tr> <td>50%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>14,2%</td> </tr> <tr> <td>6/12</td> <td>1/1</td> <td>6/6</td> <td>1/7</td> </tr> </table> <p><b>En sujetos LEC (n=6)</b></p> <table border="1"> <tr> <td>0%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>16,6%</td> </tr> <tr> <td>0/5</td> <td>1/1</td> <td>0/0</td> <td>1/6</td> </tr> </table> <p><b>En sujetos SR (n=7):</b></p> <table border="1"> <tr> <td>85,7%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>6/7</td> <td>0/0</td> <td>6/6</td> <td>0/1</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los 5 pacientes LEC con recurrencia tenían enfermedad microscópica.</li> <li>• 6/7 pacientes SR con recurrencia tenían tumores de elevado grosor. A una paciente no se le practicó la biopsia.</li> </ul>	50%	100%	100%	14,2%	6/12	1/1	6/6	1/7	0%	100%	100%	16,6%	0/5	1/1	0/0	1/6	85,7%	100%	100%	0%	6/7	0/0	6/6	0/1	ND	ND																
50%	100%	100%	14,2%																																								
6/12	1/1	6/6	1/7																																								
0%	100%	100%	16,6%																																								
0/5	1/1	0/0	1/6																																								
85,7%	100%	100%	0%																																								
6/7	0/0	6/6	0/1																																								

Abreviaturas: S= sensibilidad; E= especificidad; VPP= valor predictivo negativo; VPP= valor predictivo positivo; SR= sospechosos de recurrencia; LEC= libres de enfermedad clínica; ND= no determinada; NC= no concluyente; RMN= resonancia magnética nuclear; TC= tomografía computarizada; FP= falsos positivos; FN= falsos negativos.

<sup>1</sup> Los valores no concluyentes se tomaron como negativos.

<sup>2</sup> 1 paciente FP y FN se incluyó como FN.

<sup>3</sup> Para calcular estos datos 3 valores indeterminados se tomaron como positivos.

<sup>4</sup> Se excluyeron 3 sujetos con resultados no concluyentes.

<sup>5</sup> Existen discrepancias entre los datos de la tabla y los dados en el texto.



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Discusión de la búsqueda.

La búsqueda en las bases de datos de la literatura médica fue diseñada con el fin de obtener la máxima sensibilidad. Se elaboraron estrategias de búsqueda poco específicas, con múltiples términos, para poder obtener todos los artículos sobre FDG-PET y recurrencia de cáncer de mama y ovario, aun a expensas de obtener un gran número de artículos no relevantes. A pesar de que algunos autores utilizan indistintamente los términos metástasis y recurrencia y los valoran de manera conjunta, consideramos mínima la posibilidad de haber perdido algún artículo al no buscar por “metástasis” ya que la revisión manual y comprobación de todas las referencias de los estudios y revisiones sistemáticas que trataban sobre recurrencia y metástasis llevó a la inclusión de un sólo artículo (69) en cáncer de ovario y ninguno en mama.

No se incluyeron revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales o comentarios. Tampoco se incluyeron actas de congresos ya que consideramos que no proporcionan suficiente información metodológica para poder valorar la calidad del estudio.

La búsqueda se hizo sin limitaciones por idioma y se encontró que prácticamente todos los artículos originales estaban escritos en inglés, de ahí que la exclusión de artículos publicados en una lengua distinta a la inglesa, francesa o española no parece que conlleve ninguna pérdida de información importante como para sesgar la revisión.

### 5.2. Artículos originales sobre cáncer de mama

#### 5.2.1. Aspectos metodológicos

##### √ Selección de pacientes

La selección de la cohorte de estudio no cumple los criterios establecidos para valorar la calidad de la evidencia, al no especificar, salvo en tres artículos, si son casos consecutivos y al no incluir en la mayoría de los estudios a un grupo representativo de individuos sanos. Los sujetos son seleccionados basándose en los resultados de otras pruebas o ensayos previos que determinan que sean altamente susceptibles de desarrollar recurrencias. A su vez, los datos no son extrapolables a otras poblaciones ya que ninguno de los estudios incluye una muestra representativa de todos los individuos susceptibles de ser analizados con la prueba.

## √ Adquisición de las imágenes PET

La heterogeneidad en los protocolos de preparación del individuo y obtención e interpretación de las imágenes podría condicionar la eficacia de la prueba y la comparación y extrapolación de los resultados.

Respecto a la **preparación del individuo** todos los estudios afirman haber mantenido un ayuno mínimo, con el fin de evitar las captaciones musculares y cardíacas debidas a una elevación de la glucemia, pero la mayoría no tienen en cuenta otras posibles acumulaciones. La ausencia de medidas para evitar captaciones podría conllevar un aumento en los falsos positivos y por lo tanto disminuir la especificidad y el VPP.

Con relación a los **protocolos de obtención de imágenes** existen discrepancias en cuanto a cual es la metodología más adecuada y de la influencia de ésta en la detección de las recurrencias. Mientras que la SEMN señala que a los 60 minutos se alcanza la fase de meseta en la captación de FDG en casi todos los tumores (25), Boerner et al (76) observan que en la mama la calidad de las imágenes mejora cuando la adquisición empieza a las 3 horas. La imágenes se pueden obtener en 2D o 3D. La SEMN aconseja el uso de imágenes 2D para los estudios clínicos ya que, aunque la sensibilidad es inferior, las imágenes que se obtienen son más nítidas. Para realizar la reconstrucción de las imágenes los estudios utilizan preferentemente la retroproyección filtrada. Un problema de esta técnica es que se genera ruido en la imagen. En la reconstrucción iterativa se genera una imagen en blanco previa, reduciendo el ruido (77) y mejorando la calidad de la imagen, pero no existen evidencias suficientes de que aumente la detección de lesiones en oncología (50, 78). A pesar de que la gran mayoría de los autores incluidos en nuestra revisión consideran necesario realizar una corrección de la atenuación, estudios como los de Bleckmann y Bengel (78, 79) muestran que la corrección de la atenuación puede incluso impedir la detección de ciertas lesiones. La SEMN recomienda valorar las imágenes tomográficas originales y no sólo las corregidas para evitar artefactos debidos al movimiento o para evitar falsos negativos ya que pequeños nódulos pulmonares pueden desaparecer en las imágenes corregidas.

A pesar de que la interpretación se realiza principalmente de manera visual no existen unos criterios definidos para establecer un resultado PET positivo, impidiendo por lo tanto la comparación y extrapolación de resultados. La SEMN considera la SUV una medida poco exacta para diferenciar tumores malignos y benignos, y autores como Hubner et al (58) afirman que la interpretación cuantitativa no proporciona información adicional para diferenciar estos tumores, Avril et al (80) concluyen que la eficacia es similar a la obtenida con la interpretación visual pero recomiendan el análisis cuantitativo como método complementario para reducir la variabilidad interobservador

### √ Prueba de comparación

Los estudios que comparan la FDG-PET con una batería de pruebas convencionales están sesgados debido a que los distintos individuos son sometidos a diferentes pruebas y los resultados se dan de forma conjunta, sin especificar los criterios para aplicar una u otra prueba y sin documentar como se realizó la interpretación de los resultados. Hubner et al (58) son los únicos autores en proporcionar los resultados obtenidos con una única prueba diagnóstica para un número  $\geq 10$  pacientes pero no analizan la totalidad de la población. Comparan la FDG-PET con la TC y la mamografía, pero la FDG-PET se emplea en 57 pacientes, mientras que la TC en 44 y la mamografía en sólo 16.

### √ Prueba de referencia

En los estudios revisados observamos claros sesgos en la verificación de los resultados. En la validación de un estudio es fundamental que la prueba de referencia sea fiable, se utilice en la totalidad de la población y su interpretación sea independiente y ciega a la de la prueba a valorar. Cuando se comprueban sólo los casos positivos podría haber una mala clasificación de los verdaderos negativos y por lo tanto una sobrevaloración de la sensibilidad y especificidad. En los casos negativos, por cuestiones tanto técnicas como éticas no siempre es posible realizar una biopsia, pero la ausencia de comprobación histológica se resuelve con un tiempo adecuado de seguimiento. Aunque no está todavía claro el tiempo que debe transcurrir para asegurar el diagnóstico (81), algunos autores consideran que 6 meses no es suficiente para detectar micrometástasis, por lo que los casos considerados como verdaderos negativos estarían mal clasificados, llevando esto, una vez más, a una sobrevaloración de la sensibilidad y especificidad. Lijmer et al (33) determinan que el uso de distintas pruebas de referencia y la interpretación no ciega también ocasiona una sobrevaloración de la eficacia diagnóstica.

#### 5.2.2. Resultados clínicos

Aunque los resultados muestran de forma general una **sensibilidad** y un **VPP** bastante elevados para la FDG-PET en el diagnóstico de recurrencias, es necesario tener en cuenta que los estudios están claramente sesgados y por lo tanto los resultados deben de ser interpretados con precaución.

Profundizando en las causas que podrían llevar a una sobrevaloración del efecto en nuestros estudios, podemos observar que seis de los siete estudios que incluyen a pacientes con niveles CA-125 elevados, tienen una prevalencia de enfermedad igual o superior al 80%, independientemente de si presentan síntomas o dan negativos en otras técnicas diagnósticas convencionales. Una prevalencia elevada predispone a que el VPP sea alto y el VPN bajo. A pesar de que la sensibilidad y especificidad no dependen directamente de la prevalencia, los criterios de selección pueden condicionar el estadio de la enfermedad y el tamaño de las lesiones y por lo tanto sí podrían influir en estos parámetros. A pesar de lo dicho, Gallowitsch et al (51) mostraron que la sensibilidad y

especificidad era igualmente elevada en los individuos con marcadores tumorales normales y Vranjesevic y Moon (45, 48) muestran una sensibilidad del 93% cuando evalúan una cohorte formada mayoritariamente por individuos sin ninguna evidencia de sospecha<sup>h</sup>. En estos dos estudios la interpretación de las imágenes se realizó de manera ciega a los resultados de otras pruebas.

Otro aspecto que podría resultar en un aumento en la sensibilidad es la falta de comprobación histológica de los resultados negativos o verificación con un tiempo de seguimiento de seis meses, ya que en los estudios incluidos en la revisión podemos observar que los falsos negativos se corresponden frecuentemente con lesiones microscópicas (46, 56) siendo la lesión más pequeña detectada de 4mm (53, 58).

La **especificidad** de esta prueba es muy baja (0%-84,2%) pero si analizamos los resultados encontramos que los dos estudios (49, 54) que muestran una especificidad del 0% tienen una población libre de recurrencia de 2 sujetos (0/2). Una clasificación errónea de un solo sujeto alteraría mucho la especificidad, que podría pasar de un 0 a un 100%. Lonneux et al (50) muestran una especificidad del 50% pero con 6 sujetos sanos. Sin tener en cuenta estos resultados ni los de Pecking et al (53), que utilizan gamma cámaras modificadas, la especificidad estaría entre un 72,7% y un 84,2%. Diversos autores atribuyen esta todavía baja especificidad a un elevado número de falsos positivos. Éstos se relacionan muy frecuentemente con procesos inflamatorios e infecciosos pero también se encuentran muchas captaciones inexplicadas en los ganglios linfáticos regionales y algunas captaciones en hueso. La SEMN recomienda utilizar una vía endovenosa colocada previamente para evitar artefactos en los ganglios linfáticos y destaca la importancia de que el paciente esté relajado para evitar captaciones musculares, pero sólo cuatro estudios (49, 52, 55, 57) afirman haber recomendado la relajación previa con o sin administración de relajantes, y Pecking et al (82) son los únicos que hacen referencia a la administración de la FDG por perfusión intravenosa en pie.

La validez de los resultados obtenidos con las **pruebas de comparación** es mínima y dificulta la obtención de conclusiones definitivas.

### 5.2.3. Repercusiones sobre el manejo de las pacientes.

Basándonos en que la FDG-PET es una técnica de cuerpo entero con una **sensibilidad global** aparentemente igual o superior a la observada con otras técnicas convencionales para detectar recurrencias, incluso en pacientes sin evidencias de enfermedad, consideramos que podría ser útil en el seguimiento de las pacientes tras finalizar el tratamiento primario ya que evitaría el uso de múltiples pruebas de diagnóstico, aunque debido a la heterogeneidad en el protocolo de preparación del individuo, obtención e interpretación de la prueba y a

---

<sup>h</sup> Sigglekow et al muestran que la sensibilidad es del 100% en pacientes libres de enfermedad clínica.

las deficiencias metodológicas de los estudios, debemos considerar que esta prueba todavía está en fase experimental.

La elevada sensibilidad y VPP para detectar ganglios linfáticos, sobretodo ganglios linfáticos internos difícilmente interpretables con otras técnicas diagnósticas, y la sensibilidad, en algunos estudios del 100%, para identificar lesiones de recurrencia a distancia, hacen pensar que la FDG-PET podría ser utilizada en el futuro como técnica de elección para evaluar a pacientes que presentan síntomas o signos que hacen sospechar de una metástasis. Una recurrencia loco-regional identificada de forma temprana podría someterse a cirugía, llegando a erradicar el tumor y aunque no existen pruebas de que la detección precoz de metástasis influya en la mortalidad, sí permitiría la elección del tratamiento más idóneo, pudiendo aumentar la supervivencia y calidad de vida del paciente. Es importante resaltar que la FDG-PET tiene limitaciones importantes como son la aparente incapacidad para detectar micrometástasis y la aparición de falsos positivos, sobretodo en los ganglios linfáticos y hueso. Es necesario evitar los falsos positivos ya que implicarían un aumento del intervencionismo y un efecto traumático sobre el paciente, por lo que la FDG-PET no podría ser utilizada como prueba única. Los resultados positivos tendrían que ser verificados por biopsia y los negativos, cuando existen síntomas o signos de sospecha tendrían que ser evaluados por otras técnicas diagnósticas y/o biopsia. Debido a la aparición de falsos positivos no podría sustituir a la biopsia pero sí evitaría las complicaciones de dicha intervención en aquellos individuos positivos en los que se considere que la segunda cirugía no ofrece ningún beneficio.

A pesar de lo dicho, consideramos, al igual que la mayoría de los autores, que la evidencia no es suficiente para poder hacer ningún tipo de afirmación y que lo anteriormente expuesto son sólo posibles hipótesis que necesitan ser confirmadas por estudios prospectivos, con una mezcla representativa de todos los individuos susceptibles de padecer recurrencia, evitando todos los posibles artefactos y utilizando una prueba de comparación y referencia adecuada.

### **5.3. Artículos originales sobre cáncer de ovario**

#### **5.3.1. Aspectos metodológicos**

##### **√ Selección de pacientes**

La principal limitación de los estudios incluidos en nuestra revisión es el pequeño número de sujetos ya que sólo un estudio supera las 35 pacientes (68). A su vez, posiblemente debido a la elevada tasa de recurrencia del cáncer de ovario y a que muchos estudios valoran sólo a pacientes sospechosos, nos encontramos con poblaciones de uno o dos sujetos libres de enfermedad. Una clasificación errónea de un solo sujeto alteraría mucho la especificidad, que podría pasar de un 0 a un 100%. Otro aspecto a tener en cuenta es la heterogeneidad en la selección de pacientes. Sólo un estudio (65) que valora la eficacia global incluye a un grupo consecutivo de mujeres previamente tratadas de cáncer de ovario. En las investigaciones restantes la cohorte de estudio se restringe a pacientes

sospechosas de recurrencia y libres de enfermedad clínica, con diferencias claras en lo que se refiere a los criterios de inclusión, que podrían condicionar los posteriores resultados y la extrapolación de los mismos.

### √ **Adquisición de las imágenes PET**

Los protocolos de obtención de imágenes FDG-PET son bastante homogéneos pero existen diferencias importantes en cuanto a las medidas adoptadas para controlar posibles artefactos. La SEMN recomienda mantener una buena hidratación para evitar artefactos urinarios y señala además que en la exploración de tumores pélvicos o de ovario esta medida puede no ser suficiente y que podrían tomarse medidas adicionales como la administración de diuréticos y colocación de una sonda. De los estudios incluidos en la revisión sistemática sólo tres (65, 68, 71) afirman haber llevado a cabo esta medida. El grupo de Koyama et al (83) concluye que la irrigación continua es un método efectivo para la detección cuantitativa de tumores de ovario y útero ya que para aquellos individuos en los que se detecta actividad residual la SUV toma un valor inferior a dos. Teniendo en cuenta que sólo dos estudios calculan el SUV (65, 66) la falta de rigurosidad para evitar artefactos podría llevar a resultados equívocos. Es también de especial relevancia, sobretudo en estudios de pequeño tamaño, el tratamiento de los resultados no concluyentes. Si algunos autores toman los resultados no concluyentes como positivos (65) y otros como negativos (66), los parámetros obtenidos no son comparables.

### √ **Prueba de referencia**

La falta de verificación de todos los resultados con una prueba de referencia fiable es otro factor que limita la validez de los estudios. Son sólo dos (65, 69) los estudios que emplean la segunda cirugía, considerada como prueba de referencia estándar, para verificar la totalidad de las pacientes de manera independiente y ciega a los resultados de otras pruebas. Los estudios que utilizan la prueba de referencia estándar, pero excluyen del estudio a los individuos no examinados histológicamente (64) o interpretan la prueba con conocimiento de otros resultados (75) podrían estar sobrevalorando la eficacia diagnóstica. Igualmente, los estudios que verifican parte de los resultados con otras pruebas diagnósticas menos fiables o con un seguimiento clínico pero durante un tiempo inadecuado podrían estar considerando como verdaderos negativos a individuos falsos negativos, sobrevalorando una vez más la sensibilidad y especificidad de la FDG-PET. Aunque no está establecido el tiempo de seguimiento, Zimny et al (68) encuentran que para individuos PET negativos el tiempo medio libre de enfermedad es de 20 meses.

#### 5.3.2. Resultados clínicos

Antes de analizar los resultados de **eficacia global** es necesario tener en cuenta que existe solo un estudio (65) que valora la FDG-PET en un grupo de pacientes consecutivos tras finalizar el tratamiento primario. Este estudio, de carácter retrospectivo, pone de manifiesto que aunque la sensibilidad y especificidad de la

FDG-PET en sujetos es elevada, las diferencias de exactitud entre la TC y la PET no fueron significativas, siendo la detección de lesiones microscópicas superior con la TC. A pesar de que los autores consideran una limitación el no haber realizado una corrección de la atenuación en todas las imágenes y el haber hecho una reconstrucción por retroproyección no está establecido como estas variaciones pueden alterar los resultados. Nosotros consideramos relevante el hecho de que las lesiones equívocas se tomaran como positivas tanto en la PET como en la TC, ya que esto puede conllevar una sobrevaloración de la sensibilidad de ambas técnicas.

La variabilidad en la eficacia global calculada agrupando los datos obtenidos en individuos sospechosos de recurrencia y libres de enfermedad clínica (66-69), posiblemente sea debida a que los casos no son consecutivos, los criterios de selección de los sujetos son muy heterogéneos y solo un estudio (68) documenta haber realizado la misma batería de pruebas en ambos grupos de individuos para realizar la clasificación de los individuos en sospechosos o libres de enfermedad, concluyendo que la agrupación de estos individuos no constituye una muestra representativa de la población. La comparación con otras pruebas diagnósticas convencionales también es muy cuestionable. García Velloso et al (66) muestran una sensibilidad y VPN muy superiores a los encontrados con la TC o con los niveles de CA-125 pero para realizar este cálculo seis valores no concluyentes en la TC se toman como negativos y Nakamoto et al (67) llegan a igual conclusión cuando combinan los resultados obtenidos con la RMN o TC, pero excluyendo a tres individuos con resultados no concluyentes. Teniendo en cuenta que ambos estudios tienen una población de 24 sujetos, si estos resultados se tomaran como positivos la situación podría ser la inversa.

A pesar de la heterogeneidad en los criterios de inclusión, todos los estudios que valoran la FDG-PET en pacientes **sospechosos de recurrencia** muestran valores de sensibilidad y VPP muy elevados. La especificidad y el VPN es altamente variable pero teniendo en cuenta que cinco de los nueve estudios tienen una población libre de recurrencia de uno o dos sujetos estos valores no son concluyentes. Los estudios de comparación muestran que la sensibilidad y especificidad de la FDG-PET es superior a la encontrada con la TC pero para obtener estos valores García Velloso et al (66) tomaron 5 resultados no concluyentes en la TC como negativos y Kubich-Huch (64) analizan sólo 7 sujetos, caracterizando como malignos sólo los tumores sólidos de tamaño mayor de seis cm. Yen et al (73), a diferencia de los anteriores autores observan igual sensibilidad y menor especificidad cuando se utiliza la RMN o TC pero al no documentar como se realizó la interpretación de los resultados estos resultados son de poca validez.

La eficacia diagnóstica de la FDG-PET es aparentemente baja para valorar recurrencias en **sujetos libres de enfermedad clínica**, concluyendo en dos estudios (67, 74) que la FDG-PET no detecta lesiones menores de un cm. Sólo existe un estudio que compara la FDG con la TC (66) y muestra que la sensibilidad obtenida con la TC y con los niveles CA-125 es todavía menor pero teniendo en cuenta que estos datos se obtienen con relación a 3 pacientes no pueden ser considerados concluyentes.

### 5.3.3. Repercusión sobre el manejo de los pacientes.

En los estudios revisados no se han encontrado pruebas para justificar que la PET se utilice como prueba de elección tras finalizar el tratamiento primario. A pesar de que la mayoría de los estudios muestran una sensibilidad y VPP superior al de la TC, el único estudio al que se le asigna, según la NHS R&D (Anexos:Tabla 9), un grado de recomendación A, no muestra diferencias apreciables con la TC. Algunos autores sugieren que podría ser utilizada como prueba complementaria para detectar algunos tumores no identificados por otras técnicas pero claramente no podría sustituir a la segunda laparotomía en casos negativos, ya que parecen existir indicios de que el pronóstico puede mejorar cuando el volumen de enfermedad residual extirpado es menor (61).

En individuos **sospechosos de recurrencia** la sensibilidad y el VPP de la PET son aparentemente elevados y existen indicios de que en estos pacientes pueden superar los obtenidos con la TC, RMN o con los niveles de CA-125 y modificar el manejo y tratamiento de los pacientes, aunque debido a la mala calidad de los estudios no se puede concluir al respecto. Consideramos que en el caso de comprobarse dichos resultados en estudios con un diseño metodológico adecuado, la PET podría servir para identificar lesiones en individuos con sintomatología, pero con resultados negativos en otras pruebas convencionales y anticipar el tratamiento.

## 6. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y ORGANIZATIVOS

A lo largo de este trabajo se ha puesto de manifiesto la ausencia de estudios rigurosos que valoren la repercusión que la PET puede tener sobre el manejo global de las pacientes con recurrencia del cáncer de mama y ovario, y menos aún acerca de sus repercusiones sociales, económicas o sobre la organización del sistema sanitario.

### 6.1. Aspectos éticos

El análisis de las repercusiones éticas de la incorporación de la técnica dado el estado de conocimiento actual acerca de la misma debe contemplar al menos tres aspectos:

-dado que no parece que se conozca el beneficio real ni para los pacientes individuales ni para la colectividad de la incorporación de esta tecnología en estas indicaciones, su utilización debería ser restringida a un protocolo de investigación.

-la situación anterior obliga a establecer la relación médico-paciente desde una óptica diferente a la propia relación clínica, el enfermo debe ser plenamente consciente de su participación en un estudio de investigación. En consecuencia la elaboración del formulario de consentimiento informado debe ser muy claro en este aspecto.

-a nivel organizativo dada la obligación ética en lo que se refiere a la utilización adecuada de recursos escasos.

### 6.2. Aspectos legales

**El Real Decreto sobre Ordenación de Prestaciones Sanitarias del Sistema Nacional de Salud** en su Artículo 2, punto 3, dice expresamente:

No se consideran incluidas en las prestaciones sanitarias aquellas atenciones, actividades o servicios en las que concurra alguna de las siguientes circunstancias:

- a) Que no exista suficiente evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínicas o que hayan quedado manifiestamente superadas por otras disponibles.
- b) Que no esté suficientemente probada su contribución eficaz a la prevención, tratamiento o curación de las enfermedades, conservación o

mejora de la esperanza de vida, autovalimiento y eliminación o disminución del dolor y el sufrimiento.

Por otra parte, la Disposición Adicional primera dice que:

1. La incorporación de nuevas técnicas o procedimientos diagnósticos o terapéuticos en el ámbito de las prestaciones a que se refiere este Real Decreto, deberá ser valorada, en cuanto a su seguridad, eficacia y eficiencia, por la Administración sanitaria del Estado, conforme a lo previsto en el artículo 110 de la Ley General de Sanidad<sup>1</sup>.
2. El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá autorizar, por propia iniciativa o a propuesta de los correspondientes servicios de salud y con carácter previo a su aplicación generalizada en el Sistema, la utilización de determinadas técnicas o procedimientos por un plazo limitado y en la forma y con las garantías que considere oportunas.
3. Lo establecido en esta disposición se entiende sin perjuicio de la evaluación y promoción de la calidad asistencial, del fomento y realización de la investigación y de las actuaciones dirigidas a la prevención de las enfermedades.

En base a esto, la Tomografía por Emisión de Positrones es una de las seis técnicas sometidas a Uso Tutelado por el Sistema Nacional de Salud.

La **Directiva 97/43/Euratom** del Consejo de 30 de junio de 1997 relativa a la protección de la salud frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes en exposiciones médicas (y su transposición al ordenamiento jurídico español a través del **Real Decreto 815/2001 sobre justificación del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas**), de aplicación, entre otras, en la exposición de pacientes para su diagnóstico o tratamiento médico, señala que las exposiciones médicas “deberán mostrar un beneficio neto suficiente, teniendo en cuenta los posibles beneficios diagnósticos o terapéuticos que producen, incluidos los beneficios directos para la salud de una persona y los beneficios para la sociedad, frente al detrimento individual que pueda causar la exposición, considerando la eficacia, los beneficios y los riesgos de otras técnicas alternativas disponibles que tengan el mismo objetivo pero que no implican exposición a las radiaciones ionizantes, o implican una exposición menor”.

Asimismo se establece que, en particular:

- a) todos los nuevos tipos de prácticas que impliquen exposiciones médicas se justificarán antes de su adopción generalizada;

-los tipos de prácticas existentes que impliquen exposiciones médicas pueden ser revisadas cada vez que se obtengan nuevas pruebas importantes sobre su eficacia o consecuencias;

- b) todas las exposiciones médicas individuales serán justificadas antes, teniendo en cuenta los objetivos específicos de la exposición y las características de cada individuo.

Si un tipo de práctica que implique una exposición médica no está justificada en general, podría justificar una exposición individual de este tipo en circunstancias especiales, que se deberán evaluar caso por caso.



## 7. CONCLUSIONES

El conocimiento científico actual acerca de la eficacia y utilidad clínica de la Pet en la recurrencia del cáncer de mama y ovario se basa en estudios de baja calidad metodológica lo que impide la elaboración de conclusiones rigurosas acerca de su eficacia y su utilidad clínica y, en consecuencia, su aportación real al manejo de este tipo de pacientes.

Los estudios llevados a cabo hasta el momento, en cualquiera de las indicaciones que nos ocupan, presentan una alta probabilidad de sesgos que pueden llevar a sobrevalorar la sensibilidad, especificidad y exactitud de la técnica.

Teniendo en cuenta estos aspectos vemos que los resultados de los estudios disponibles muestran una sensibilidad global de la FDG-PET para detectar recurrencias de **cáncer de mama** elevada y superior a la obtenida con otras técnicas convencionales, aunque la especificidad puede ser mayor con la mamografía.

Si esto se confirma, la PET podría ser utilizada como primera prueba en el seguimiento de aquellos pacientes con cáncer de mama y con una sintomatología clínica que haga pensar en recurrencia tras finalizar el tratamiento primario. Los resultados positivos deben ser verificados con una biopsia y los negativos pero con sospecha clínica con otras técnicas. Es importante valorar estos aspectos en un hipotético estudio de investigación.

En el cáncer de mama no parecen existir diferencias con otras pruebas convencionales en el diagnóstico de recurrencias locales pero parece que la PET detecta un mayor número de recurrencias en los ganglios linfáticos y axila. Para recurrencias a distancia la sensibilidad y VPP son muy elevados pero en recurrencias óseas, no se encuentran diferencias significativas con la escintigrafía. Los autores concluyen que la FDG-PET puede detectar lesiones no identificadas por dicha técnica.

En el diagnóstico de la recurrencia de **cáncer de ovario** la eficacia global es muy variable. El único estudio en incluir un grupo de pacientes consecutivos para evaluar la eficacia global de la FDG-PET no encuentra diferencias significativas con otras técnicas convencionales. No está justificada, por tanto, su utilización como técnica de elección en el seguimiento de las pacientes tras la finalización del tratamiento.

En la recurrencia del cáncer de ovario, la sensibilidad y el VPP para las pacientes con signos o síntomas es superior a la de las otras técnicas empleadas frecuentemente (TC, RMN y CA 125). Los valores de dichos parámetros son muy

bajos en individuos libres de enfermedad clínica. En ambos casos la especificidad y el VPN son altamente variables.

Por tanto, los estudios realizados hasta el momento deben servir de base para el establecimiento de un estudio de investigación que nos permita conocer cual es el papel que la tecnología puede jugar en el manejo de las pacientes con recurrencia de cáncer de mama y ovario y sus repercusiones tanto individuales como colectivos.

## 8. RECOMENDACIONES

Dado el estado actual del conocimiento no se recomienda la incorporación de esta tecnología dentro del procedimiento diagnóstico estándar de pacientes con recurrencia de cáncer de mama y ovario.

Se recomienda la realización de estudios, que con un diseño metodológico adecuado, permita la valoración de la técnica y el impacto real de su incorporación tanto en el estado de salud/enfermedad de los pacientes como en su supervivencia.

La elaboración de un protocolo estricto del procedimiento diagnóstico y de la selección de pacientes, a la luz del conocimiento científico actual, seguido de un estricto registro de datos evolutivos, nos permitiría una ulterior evaluación de la eficacia clínica y la utilidad diagnóstica de la PET en pacientes con recurrencia de cáncer de mama y ovario y, en su caso, una utilización apropiada de la técnica de cara a maximizar su efectividad y su eficiencia.

El sometimiento de esta técnica en esta indicación a un Uso Tutelado por parte del Ministerio de Sanidad, como paso previo a su posible incorporación dentro de las prestaciones de nuestro Sistema Sanitario, podría ser el mecanismo que permitiera cumplir estos objetivos.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin M. GLOBOCAM 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Versión 1.0. IARC CancerBase N° 5. Lyon: IARC Press; 2001 [en línea] [fecha de acceso 19 noviembre 2003]. URL disponible en <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>.
2. Ferlay J, Bray F, Sankila R. EUCAN: Cancer incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1998. Versión 5.0. IARC CancerBase N°4. Lyon: IARC Press;1999 [en línea] [fecha de acceso 19 noviembre 2003]. URL disponible en <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>.
3. Mortalidad. España y comunidades autónomas. Centro Nacional de Epidemiología; 2000. [en línea] [fecha de acceso 19 noviembre 2003]. URL disponible en <http://193.146.50.130/mortal/mortal2000/web00.htm>.
4. Lipworth L. Epidemiology of breast cancer. Eur J Cancer Prevention 1995;4:7-30.
5. Mortalidade en Galicia 1999. Dirección Xeral de Saúde Pública. [fecha de acceso 20 noviembre 2003]. URL disponible en <http://intranet.sergas.local/intranet/Documentacion/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/mortalidade/datos.htm>.
6. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ 2000;321:624-8.
7. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans P et al. American Cancer Society guidelines for Breast Cancer Screening: update 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:141-69.
8. Minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. ESMO European Society for Medical Oncology [en línea] [fecha de acceso 30 julio 2003]. URL disponible en <http://www.esmo.org>.
9. Detailed Guide: Breast cancer. How is breast cancer diagnosed? American Cancer Society [en línea] [fecha de acceso 30 julio 2003]. URL disponible en <http://www.cancer.org>.
10. Santomé L, Baselga L. Actualización en cáncer de mama: aspectos clínicos y terapéuticos. FMC-Formación Continuada en Atención Primaria 2001;8:597-605.

11. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D et al. Long term results of a randomised trial comparing breast conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-50.
12. Vera R, Prujá E, Marcos JJ, Albistur M, Tejedor M, Valerdi JJ. Factores pronósticos en los tumores de origen ginecológico. *Anales Sis San Navarra* 2001; 24 (Supl.1): 121-32.
13. Lopez-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Llácer A, Pérez J et al. Tendencias de mortalidad en España, 1952-1996. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del periodo de muerte. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2002.
14. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM et al. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 2002;156:363-73.
15. Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BA. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(5):493-9.
16. Tung K-H, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkens LR, Kolonel LN et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003;158:629-38.
17. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002;155(3):217-24.
18. Bertone ER, Rosner BA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA et al. Dietary fat intake and ovarian cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 2002;156(1):22-31.
19. Kerbrat P, Fervers B. Standards, options et recommandations pour la prise en charge initiale des patientes atteintes de tumeurs epitheliales malignes de l'ovaire. Paris. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer & Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique; 1999.
20. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT et al. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol and Biostat* 2001;6(1):107-38.
21. Pecorelli S. Survival trends in gynaecological cancer. [en línea]. [fecha de acceso 28 noviembre 2003]. URL disponible en <http://www.ksgoc.or.kr/treatise/4-10SURVIVAL%20TRENDS%20IN%20GYNECOLOGICAL%20CANCER.ppt>.

22. Introducción a la tomografía de emisión de positrones (PET) y principales indicaciones clínicas. [en línea]. Sociedad Española de Medicina Nuclear. [fecha de acceso 5 julio 2003]. URL disponible en <http://www.semn.es/educacionyformacion/pet/introduccion.htm>.
23. Introducción a la tomografía de emisión de positrones (PET) y principales indicaciones clínicas. Sociedad Española de Medicina Nuclear. [en línea]. [fecha de acceso 5 julio 2003]. URL disponible en <http://www.petcarreras.com>.
24. Protocolo de uso tutelado para la recogida de información sobre la utilización de la <sup>18</sup>FDG-PET. Documento de consenso. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y consumo; 2002 (documento interno).
25. Lomeña F, Gámez C, Cabrera A, Maldonado A, Jiménez A. Pet en oncología. SEMN Sociedad Española de Medicina Nuclear [En línea]. [fecha de acceso 4 de agosto de 2003]. URL disponible en <http://www.semn.es/educacionyformacion/pet/publicaciones/publi2.html>.
26. Program Memorandum Intermediaries/Carriers. Coverage and related claims processing requirements for positron emission tomography (PET) scans-for breast cancer and revised coverage conditions for myocardial viability. Department of Health & Human Services (DHHS). Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) [en línea] 2002 May 2 [fecha de acceso 8 de diciembre de 2003]. URL disponible en <http://cms.hha.gov>.
27. Medicare coverage issues manual [En línea]. April 10, 2001. Department of Health & Human Services (DHHS). Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). [fecha de acceso 8 de diciembre de 2003]. URL disponible en <http://cms.hhs.gov>.
28. Program Memorandum Intermediaries/Carriers. Coverage and related claims processing requirements for positron emission tomography (PET) scans-for thyroid cancer and perfusion of the heart using ammonia N-13. [en línea]. 2002 May 2. Department of Health & Human Services (DHHS). Centres for Medicare & Medicaid Services (CMS). [fecha de acceso 8 diciembre 2003]. URL disponible en <http://cms.hhs.gov>.
29. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis AC, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Lancet* 2003;361:1-4.
30. West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF et al. Systems to rate strength of scientific evidence. Rockville. Evidence report/technology assessment N° 47. Agency for Healthcare Research and Quality. U.S. Department of Health and Human Services; 2002. AHRQ Publication N°. 02-E016.

31. Cochrane Methods Group on systematic review of screening and diagnostic tests: Recommended methods. [en línea]. [fecha de acceso 30 junio 2003]. URL disponible en <http://www.cochrane.org/cochrane/sadtdoc1.htm>.
32. National Health and Medical Research Council (NHMRC). How to review the evidence: systematic identification and review of the scientific literature. Canberra: NHMRC; 2000.
33. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GK, Prins MH, van der Meulen JHP et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. JAMA 1999;282(11):1061-6.
34. Flynn K. Assessing diagnostic technologies. Boston: Technology assessment program. Health Services Research & Development Service (HSR&D) 1996; Report N°. 1.
35. Phillips B, Ball C, Sackett D, Haynes B, Straus S, McAlister F. Levels of Evidence [en línea]. NHS R&D Centre for evidence based medicine; 2002. [fecha de acceso 23 junio 2003]. URL disponible en <http://www.eboncall.org/content/levels.html>
36. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991;11:88-94.
37. Samson D, Redding FC, Aronson N. FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer. Chicago: Blue Cross and Blue Shield Association. Assessment program 2001;16(5).
38. Adams E, Flynn K. Positron emission tomography. Descriptive analysis of experience In VA. A systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease. Boston: Technology assessment program. Management Decision and Research Center. Health Services Research and Development Service. (HSR & D MDRC); 1999. Report No. 10.
39. Pérez Lozano MJ, Briones Pérez de la Blanca E. Tomografía de emisión de positrones (PET): síntesis de investigación sobre efectividad en diferentes indicaciones clínicas. Informe sobre consulta específica. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2000.
40. Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le cancer. Standards, options et recommandations 2002 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG (TEP-FDG) en cancérologie (rapport intégral). Paris: Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer; 2002.
41. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Sanidad y Consumo. Tomografía por emisión de

positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en neurología. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III;1999.

42. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG en oncología clínica. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III; 2001.

43. Benk V, Laupacis A, Paszat L, Hodgson D. Health Technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology-a systematic review. Ontario: Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES); update september 2003.

44. Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d' Intervention en Santé (AÉTMIS). La tomographie par émission de positrons au Québec. Rapport préparé par Francois-Pierre Dussault, Van H Nguyen et Fatiha Rachet. (AÉTMIS 01-3 RF). Montréal: AÉTMIS; 2001.

45. Moon DH, Maddahi J, Silverman DHS, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39(3):431-5.

46. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J et al. Value of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17(3 B):1687-92.

47. Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Gralow JR et al. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology* 1999;210(3):807-14.

48. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J et al. Whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med* 2002;43(3):325-9.

49. Tofighi M, Tamgac F, Weinmann P, Baillet G, De Beco V, Safi N et al. Augmentation de CA 15-3 dans le suivi du cancer du sein: recherche de récurrence par [18F]-FDG et tomographie d'émission par détection de coïncidence TEDC. *Medecine Nucleaire* 2002;26(2):87-94.

50. Lonneux M, Borbath II, Berliere M, Kirkove C, Pauwels S. The Place of Whole-Body PET FDG for the Diagnosis of Distant Recurrence of Breast Cancer. *Clin Positron Imaging* 2000;3(2):45-9.

51. Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, Kumnig G, Igerc I, Mikosch P et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: A comparison to conventional imaging. *Invest Radiol* 2003;38(5):250-6.

52. Suárez M, Pérez-Castejón MJ, Jiménez A, Domper M, Ruiz G, Montz R et al. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Q J Nucl Med* 2002;46(2):113-21.
53. Pecking AP, Mechelany-Corone C, Bertrand-Kermorgant F, Alberini JL, Floiras JL, Goupil A et al. Detection of occult disease in breast cancer using fluorodeoxyglucose camera-based positron emission tomography. *Clin Breast Cancer* 2001;2(3):229-34.
54. Liu CS, Shen YY, Lin CC, Yen RF, Kao CH. Clinical impact of [(18)F]FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32(7):244-7.
55. Kim TS, Woo Kyung M, Lee DS, Chung JK, Myung Chul L, Youn YK et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of recurrent or metastatic breast cancer. *World J Surg* 2001;25(7):829-34.
56. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, Von Schulthess GK, Goerres GW. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129(3):147-53.
57. Lin WY, Tsai SC, Cheng KY, Yen RF, Kao CH. Fluorine-18 FDG-PET in detecting local recurrence and distant metastases in breast cancer--Taiwanese experiences. *Cancer Invest* 2002;20(5-6):725-9.
58. Hubner KF, Smith GT, Thie JA, Bell JL, Nelson HS, Hanna WT. The Potential of F-18-FDG PET in Breast Cancer. Detection of Primary Lesions, Axillary Lymph Node Metastases, or Distant Metastases. *Clin Positron Imaging* 2000;3(5):197-205.
59. Goerres GW, Michel SCA, Fehr MK, Kaim AC, Steinert HC, Seifert B et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG-PET. *Eur Radiol* 2003;13:1635-44.
60. Siggelkow W, Zimny M, Faridi A, Petzold K, Buell U, Rath W. The value of positron emission tomography in the follow up for breast cancer. *Anticancer Res* 2003;23:1859-68.
61. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Positron emission tomography (PET) for a number of services. Assessment report MSAC reference 10 part 2 (i). Canberra: MSAC; 2002.
62. Casey MJ, Gupta NC, Muths CK. Experience with positron emission tomography (PET) scans in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53(3):331-8.

63. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, Lee M, Tse N, Cane P et al. Whole-body positron emission tomography with 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993;51(2):175-81.
64. Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B et al. Value of (<sup>18</sup>F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000;10(5):761-7.
65. Cho SM, Ha HK, Byun JY, Lee JM, Kim CJ, Nam Koong SE. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2002;179(2):391-5.
66. García Velloso MJ, López G, Gallan MJ, Meirino R, Marti JM, Boan J et al. Valor clínico de la tomografía de emisión de positrones con F-18-FDG en el seguimiento de pacientes con cáncer de ovario. *An Sist Sanit Navarra* 2002;25(1):21-9.
67. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Mamede M, Togashi K, Higuchi T et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer.[comment]. *AJR* 2001;176(6):1449-54.
68. Zimny M, Siggelkow W, Schroder W, Nowak B, Biemann S, Rath W et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):310-5.
69. Karlan BY, Hoh C, Tse N, Futoran R, Hawkins R, Glaspy J. Whole-body positron emission tomography with (fluorine-18)-2-deoxyglucose can detect metastatic carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 1993;49(3):383-8.
70. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(6):797-803.
71. Chang WC, Hung YC, Kao CH, Yen RF, Shen YY, Lin CC. Usefulness of whole body positron emission tomography (PET) with <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) to detect recurrent ovarian cancer based on asymptotically elevated serum levels of tumor marker (CA-125 antigen). *Neoplasma* 2002;49(5):329-33.
72. Jiménez Bonilla J, Moya García F, Zomeno Rodríguez M, Ordovas Oromendia A, Konsvintseva O, Martín Jorge R et al. Detection of relapse in ovarian cancer by PET-FDG. *Rev Esp Med Nucl* 2001;20(2):128-9.

73. Yen RF, Sun SS, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Whole body positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2001;21(5):3691-4.
74. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, Abdul-Karim FW. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2001;82(1):17-21.
75. Rose C, Dose J, Avril N. Positron emission tomography for the diagnosis of breast cancer. *Nucl Med Commun* 2002;23(7):613-8.
76. Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, Schmitz T, Audretsch W, Nitz U et al. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26(3):226-30.
77. Riddell C, Carson RE, Carrasquillo JA, Libutti SK, Danforth DN, Whatley M et al. Noise reduction in oncology FDG PET images by iterative reconstruction: a quantitative assessment. *J Nucl Med* 2001;42(9):1316-23.
78. Bleckmann C, Dose J, Bohuslavizki KH, Buchert R, Klutmann S, Mester J et al. Effect of attenuation correction on lesion detectability in FDG PET of breast cancer. *J Nucl Med* 1999;40:2021-4.
79. Bengel FM, Ziegler S, Avril N, Weber W, Laubenbacher C, Schwaig M. Whole-body positron emission tomography in clinical oncology comparison between attenuation-corrected and uncorrected images. *Eur J Nucl Med* 1997;24(9):1091-8.
80. Avril N, Bense S, Ziegler SI, Dose J, Weber W, Laubenbacher C, Romer W, Janicke F, Schwaiger M. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative imaging analysis. *J Nucl Med* 1997;38(8):1186-91 (abstract).
81. Jaeschke H, Guyatt GH, Sackett D. La medicina basada en la evidencia. Guías del usuario de la literatura médica. *JAMA* 1997;edición especial española.
82. Pecking AP, Mechelany Corone C, Bertrand Kermorgant F, Alberini JL, Floiras JL, Goupil A et al. Detection of occult disease in breast cancer using fluorodeoxyglucose camera-based positron emission tomography. *Clin Breast Cancer* 2001;2(3):229-34.
83. Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Ozawa N, Torii K, Umesaki N et al. Evaluation of 18F-FDG PET with bladder irrigation in patients with uterine and ovarian tumors. *J Nucl Med* 2003;44(3):353-8.

84. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ et al.  $^{18}$ Fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(15):3516-23.
85. Trampal C, Maldonado A, Sancho Cuesta F, Morales S, Senor de Uria C, Panades G et al. Role of the positron emission tomography (PET) in suspected tumor recurrence when there is increased serum tumor markers. *Rev Esp Med Nucl* 2000;19(4):279-87.
86. Ahmad A, Barrington S, Maisey M, Rubens RD. Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999;79(3-4):478-82.
87. Rostom AY, Powe J, Kandil A, Ezzat A, Bakheet S, El Khwsky F et al. Positron emission tomography in breast cancer: A clinicopathological correlation of results. *Br J Radiol* 1999;72(Nov):1064-8.
88. Inoue T, Kim EE, Wong FC, Yang DJ, Bassa P, Wong WH et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine PET in detection of malignant tumors. *J Nucl Med* 1996;37(9):1472-6.
89. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D- glucose. *J Comput Assisted Tomogr* 1993;17(4):582-9.
90. Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink Bennett D, Wilner F, Nagle C et al. Indium-111 OncoScint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: Early observations. *Clin Nucl Med* 1995;20(3):230-6.
91. Schroder W, Zimny M, Rudlowski C, Bull U, Rath W. The role of (18)F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(2):117-22.
92. Hubner KF, McDonald TW, Neithammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore MD. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F]deoxyglucose (2-[18F]FDG). *Gynecol Oncol* 1993;51:197-204.



## GLOSARIO

**Bq:** El bequerelio es la unidad de actividad de un radionúclido.  $1 \text{ Bq} = 1$  transformación por segundo ( $\text{sg}^{-1}$ ).

**CA-125:** glicoproteína de elevado peso molecular presente en las estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompas de Falopio, endocérvix y fondo vaginal), así como en mesotelios: pleura, pericardio o peritoneo. Sus niveles séricos se encuentran elevados en estadios avanzados del cáncer de ovario pero también en otras patologías como cirrosis, ascitis etc.

**Corrección de la atenuación:** Los fotones de aniquilación sufren interacciones con el medio que les rodea y se produce una atenuación de los mismos creando imágenes de distinta densidad que podrían interferir en la cuantificación. Para corregir este efecto se utiliza una fuente de radiación externa que permite obtener imágenes de transmisión. Se obtiene un mapa de la atenuación que produce el paciente y se corrige el efecto de la atenuación.

**Especificidad:** probabilidad de que una prueba diagnóstica clasifique correctamente a una persona sana ( $E = \text{VN}/(\text{VN} + \text{FP})$ ).

**Exactitud:** grado en el que una medición representa el verdadero valor del atributo que está siendo medido, es decir, grado en el que se ajusta a un valor estándar o verdadero.

**Reconstrucción por retroproyección filtrada:** Con el fin de evitar artefactos en la imagen se realiza un filtraje previo de los perfiles de proyección antes de realizar la reconstrucción de las imágenes.

**Reconstrucción iterativa:** Una vez que se adquieren los perfiles de proyección, se genera una imagen ficticia como primera aproximación. Comparando las proyecciones generadas con las medidas directamente se obtienen diferencias que se utilizan para modificar la imagen ficticia. Este proceso se repite sucesivamente (iteración) hasta que un estimador de error pone fin al proceso.

**Recurrencia:** Reparición de la enfermedad una vez finalizado el tratamiento primario.

**Sensibilidad:** probabilidad de que una prueba diagnóstica clasifique correctamente a un individuo enfermo. ( $S = \text{VP}/(\text{VP} + \text{FN})$ ).

**Sesgo de medida:** Se produce cuando las mediciones o clasificaciones individuales de la enfermedad o de la exposición son inexactas (no miden correctamente lo que se supone que deben medir).

**Sesgo de revisión:** Se produce cuando la interpretación de la prueba de referencia se realiza con conocimiento del resultado de la prueba a evaluar.

**Sesgo de selección:** Error sistemático consecuencia de que las características de los sujetos incluidos en un estudio son diferentes de las características de los no incluidos, de modo que la muestra no es representativa de la población de referencia.

**Sesgo de verificación:** También llamado de confirmación diagnóstica. Se produce cuando la prueba de referencia no se utiliza de igual manera en todos los sujetos del estudio.

**Standardized uptake value (SUV):** El valor de captación estandarizado refleja la actividad detectada en una lesión expresada en función de la dosis inyectada y del peso del paciente.

**Variabilidad interobservador:** diferencias existentes entre los resultados aportados por distintos observadores.

**VPP:** probabilidad que tiene una prueba de detectar enfermos cuando da un resultado positivos. ( $VPP = VP/(VP+FP)$ ).

**VPN:** probabilidad que tiene una prueba de detectar sanos cuando da un resultado negativo. ( $VPN = VN/(VN+FN)$ ).

## ANEXOS

## I. Estrategias de búsqueda y selección de los artículos.

**Tabla 1.** Estrategias de búsqueda y número de artículos recuperados en las principales bases de datos utilizadas\*.

Base de datos	Nº de artículos recuperados en Mayo 2003	Estrategia de búsqueda*
Pubmed	Mama: 237 Ovario: 119	((("breast neoplasms"[MeSH Terms] AND (breast [All Fields] AND (tumor* OR neoplasm* OR cancer* OR carcinom*))) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR recurren* OR relapse* OR recidiv*)) AND ("tomography, emission computed"[MeSH Terms] OR (radionuclide* AND imag*) OR "positron emission tomograph*" OR pet OR fdg-pet OR 18-f-fluorodeoxyglucose OR f-fdg-pet OR 18-fdg-pet)
Embase	Mama: 135 Ovario: 80	((explode 'computer-assisted-emission-tomography' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR) or (explode 'positron-emission-tomography' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR)) or (positron emission tomography) or (pet) or ((imagin*) and ((explode 'radioisotope-' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR) or (radionuclide*))) or (computer emission tomography) or (emission tomography)) and (((explode 'breast-cancer' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR) or (((cancer*) or (neoplasm*) or (tumor*) or (tumo?*)) and (breast))) and ((explode 'cancer-recurrence' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR) or (recurren*) or (relapse*) or (recidiv*)))
NHS CRD (DARE, NHS EED y HTA)	221	("positron emission tomography" OR pet)/ (All fields) AND (oncology OR neoplasm OR cancer OR tumor)/ (All fields)
Cochrane	137	( "positron emission tomography" OR pet)/ (All fields) AND (oncology OR neoplasm OR cancer OR tumor)/ (All fields)
IME	Mama: 16 Ovario: 0	Tomografía AND <b>mama</b>
LILACS	Mama: 4 Ovario: 0	"TOMOGRAFÍA computarizada de emision" or "TOMOGRAFÍA computarizada de emisión única de fotón" or "TOMOGRAFIA computarizada de radionuclido" or "TOMOGRAFIA de emisión computarizada" or "TOMOGRAFIA de emisión computarizada de fotón simple" or "TOMOGRAFIA del spin del protón" or "TOMOGRAFIA por emisión de positrón" or "TOMOGRAFIA por radionúclido de fotón simple de emisión computarizada" [Palabras] and "NEOPLASMAS DE LA <b>MAMA</b> " or "NEOPLASMAS DE LA <b>MAMA</b> " [Palabras].
IBECs	Mama: 1 Ovario: 0	"TOMOGRAFÍA" or "TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE EM" or "TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR R" or "TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN COMPUTAR" [Descriptor del asunto] or PET [Todos los índices] and <b>MAMA</b> [Todos los índices]

\* La palabra "breast" o "mama" se sustituye por "ovarian" u "ovario" cuando se hace la búsqueda bibliográfica acerca de la recurrencia de cáncer de ovario.

**Tabla 2.** Artículos de cáncer de mama excluidos.

<b>Artículo</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Eubank WB et al (84) (2001)	Incluyen a pacientes con recurrencia y metástasis pero sólo proporcionan los resultados globales.
Trampal C et al (85) (2000)	No proporcionan datos para poder calcular los parámetros diagnósticos.
Ahmad A et al (86) (1999)	No existe una técnica de referencia y no se pueden determinar los parámetros diagnósticos.
Rostom AY et al (87) (1999)	Incluye a pacientes con tumores primarios, recurrencia y metástasis pero no proporcionan los datos sobre recurrencia por separado.
Inoue T et al (88) (1996)	Incluyen a pacientes con recurrencia y metástasis y sólo proporcionan resultados globales.
Hoh CK et al (89) (1993)	Incluyen a pacientes con tumores primarios y recurrentes pero incluyen como recurrentes a pacientes con una invasión de la enfermedad ya sea posterior o previa al tratamiento.

**Tabla 3.** Artículos de cáncer de ovario excluidos.

<b>Artículo</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Bohdiewicz PJ et al (90) (1995)	Incluyen a pacientes con recurrencia de cáncer de ovario y colorrectal pero solo existen dos casos de cáncer de ovario.
Schroeder W et al (91) (1999)	Incluyen a pacientes con tumores primarios y recurrencia y sólo proporcionan los resultados globales.
Hubner KF et al (92) (1993)	Incluyen a pacientes con tumores primarios y recurrencia y sólo proporcionan los resultados globales.

## II. Tablas de valoración de la calidad utilizadas.

**Tabla 4.** Lista de verificación STARD para documentar estudios sobre eficacia diagnóstica (29).

Sección	Descripción
<b>Título</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificar los artículos relevantes al tema objeto de estudio.</li> </ul>
<b>Introducción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Especificar los objetivos, tales como estimar la eficacia diagnóstica o comparar la eficacia entre pruebas distintas o en varios grupos participantes.</li> </ul>
<b>Métodos</b>	<p><b>Participantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Criterios de inclusión y exclusión de la población de estudio, procedencia de los datos recogidos.</li> <li>Reclutamiento de sujetos: si se basaron en síntomas, resultados de otras pruebas o si los participantes se sometieron previamente a las pruebas objeto de estudio o pruebas de referencia.</li> <li>Muestra de participantes: si la población objeto de estudio estaba formada por pacientes consecutivos definidos por los criterios de inclusión y exclusión. En caso contrario, especificar cómo se seleccionaron las pacientes.</li> <li>Recogida de datos: se planificó la recogida de datos de forma previa a la realización de la prueba (prospectivo) o a posteriori (retrospectivo).</li> </ul> <p><b>Pruebas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de las pruebas de referencia</li> <li>Especificaciones técnicas de material y métodos, incluyendo cómo y cuando se realizaron las mediciones, y/o citar referencias para pruebas diagnósticas y de referencia.</li> <li>Definición y uso de las unidades, puntos de corte y categorías de los resultados para las pruebas diagnósticas y pruebas de referencia.</li> <li>El número, entrenamiento y experiencia de las personas que realizan e interpretan las distintas pruebas.</li> <li>Interpretación ciega e independiente de la prueba diagnóstica y prueba de referencia. Describir cualquier otra información clínica disponible para los especialistas.</li> </ul> <p><b>Métodos estadísticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Métodos para comparar y calcular medidas de eficacia diagnóstica y métodos estadísticos para cuantificar la incertidumbre (IC 95%).</li> <li>Métodos para calcular la reproducibilidad del test, en caso de realizarse.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p><b>Participantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cuando se realizó el estudio; fecha de inicio y finalización del reclutamiento.</li> <li>Características clínicas y demográficas de los participantes del estudio.</li> <li>El número de participantes que reuniendo los criterios de inclusión no se sometieron a la prueba diagnóstica o de referencia. Describir porque los participantes no realizaron dichas pruebas.</li> </ul> <p><b>Resultados de la prueba:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalo de tiempo que transcurrió desde la prueba diagnóstica hasta que se realizó la prueba de referencia.</li> <li>Definir criterios de severidad en pacientes con la condición diana, especificar otros diagnósticos en pacientes sin la condición diana.</li> <li>Una tabla cruzada de los resultados de la prueba diagnóstica en función de los resultados de la prueba de referencia.</li> <li>Efectos secundarios de la prueba de diagnóstico y prueba de referencia.</li> </ul> <p><b>Estimaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimaciones de la eficacia diagnóstica y medidas de imprecisión estadística (IC 95%)</li> <li>Cómo se manejaron los resultados indeterminados y perdidas.</li> <li>Estimaciones de variabilidad entre grupos de participantes, lectores o centros si se han realizado.</li> <li>Estimaciones de la reproducibilidad si se han determinado.</li> </ul>
<b>Discusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discusión de la aplicabilidad clínica de la prueba</li> </ul>

**Tabla 5.** Lista de verificación de la Colaboración Cochrane para determinar la validez y aplicabilidad de los estudios sobre pruebas diagnósticas (31).

A. Criterios para la validez de los estudios. Aplicable a todos los artículos	
<p>a. ¿ Se comparó la prueba con un estándar válido de referencia?. Categorizar a los estudios según el estándar de referencia.</p> <p>b. ¿la prueba y el estándar de referencia se midieron independientemente (ciegos) uno de otro<sup>2</sup>?</p>	<p>Clases posibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba medida independientemente del estándar de referencia y viceversa (MÁXIMA VALIDEZ).</li> <li>• Prueba medida independientemente del estándar de referencia pero no viceversa.</li> <li>• El estándar de referencia medido independientemente de la prueba estudiada pero no vice-versa.</li> <li>• La prueba estudiada y el estándar de referencia no fueron medidos independientemente uno del otro (MINIMA VALIDEZ)</li> </ul>
<p>c. ¿La selección de los pacientes que fueron evaluados por el estándar de referencia se hizo con independencia de los resultados de la prueba investigada<sup>3</sup>? (para evitar sesgo de verificación).</p> <p>d. ¿Se midió la prueba estudiada con independencia de toda información clínica?.</p> <p>e. ¿Se midió el estándar de referencia antes de que se iniciaran las intervenciones y por lo tanto, se conocieron los resultados de la prueba estudiada? (para evitar paradoja del tratamiento.)</p>	
B. Criterios adicionales de validez para estudios que comparan pruebas diagnósticas	
<p>f. ¿las distintas pruebas se compararon dentro de un diseño correcto<sup>4</sup>?</p>	<p>Clases posibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas las pruebas se hicieron independientemente (ciegos a los resultados de otras pruebas) en cada paciente (MÁXIMA VALIDEZ).</li> <li>• Las diferentes pruebas se hicieron en pacientes seleccionados aleatoriamente.</li> <li>• Las diferentes pruebas realizadas se hicieron en cada paciente pero no fueron evaluadas independientemente.</li> <li>• Las distintas pruebas no se hicieron en cada paciente y no fueron evaluadas independientemente. (MINIMA VALIDEZ)</li> </ul>
C. Criterios relevantes para la aplicabilidad de resultados	
<p>Respecto al problema clínico</p>	<p>a. Distribución de la patología</p> <p>b. Distribución de los casos considerados como no enfermos.</p> <p>c. Condiciones del estudio.</p> <p>d. Duración de la enfermedad antes de la prueba estudiada.</p> <p>e. Pruebas previas/filtro de referencia: respecto a qué información clínica (incluyendo las pruebas previas) está siendo evaluada en la prueba que se investiga.</p> <p>f. Condiciones de comorbilidad.</p> <p>g. Información demográfica: edad, sexo u otras variables que pueden actuar como aproximaciones de los anterior.</p>
C. Criterios relevantes para la aplicabilidad de los resultados	
<p>Respecto a la prueba investigada</p>	<p>h. Señalar las distintas formas de cómo se realizó.</p> <p>i. Indicar el umbral utilizado.</p> <p>j. Porcentaje excluido porque la prueba es irrealizable o el resultado indeterminado</p> <p>k. Reproducibilidad de la prueba estudiada.</p>
D. Medidas indirectas de calidad y aplicabilidad	
<p>a. Año del estudio o publicación.</p> <p>b. Prevalencia de la enfermedad.</p> <p>c. Tamaño de la muestra<sup>5</sup></p> <p>d. Diseño del estudio</p> <p>e. ¿El estudio se ha publicado como artículo o resumen?</p>	

<sup>1</sup> La prueba de referencia no es totalmente válida. Se deben establecer grados de validez según el tipo de prueba de referencia.

<sup>2</sup> La validez de las categorías intermedias depende del tipo de prueba diagnóstica y prueba de referencia.

<sup>3</sup> Para saber si se ha evitado el sesgo de selección es necesario tener una descripción adecuada de la población de estudio. El sesgo de verificación se evita incluyendo a pacientes consecutivos, a una muestra aleatoria de pacientes consecutivos, en una muestra aleatoria de los resultados positivos y negativos o utilizando la prueba diagnóstica en una muestra aleatoria de pacientes diagnosticados como enfermos y sanos por la prueba de referencia.

<sup>4</sup> La validez de las categorías intermedias depende del tipo de prueba diagnóstica y prueba de referencia.

<sup>5</sup> El tamaño mínimo debe de cumplirse para el grupo de enfermos y sanos y no sólo para la población general.

**Tabla 6.** Lista de la NHMRC para valorar la calidad diagnóstica de los estudios (32).

Información descriptiva del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación del estudio.</li> <li>• Tipo de estudio.</li> <li>• ¿Qué pruebas han sido evaluadas?</li> <li>• ¿Cuáles son las características de la población y lugar de estudio?</li> <li>• ¿Se compara el valor de la prueba en relación a otras pruebas de rutina?</li> </ul>
¿ Se minimizó el sesgo de selección?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Se seleccionaron las pacientes de forma consecutiva?</li> </ul>
¿Fue adecuado el seguimiento para llegar al resultado final?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿La decisión de realizar la prueba de referencia fue independiente de los resultados de la prueba diagnóstica?. (sesgo de verificación).</li> <li>• En caso de no ser así, ¿qué porcentaje no se verificó?</li> </ul>
¿Se minimizó el sesgo de medición?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿ Se utilizó una prueba de referencia válida?.</li> <li>• ¿ Se midieron la prueba diagnóstica y la de referencia de manera independiente y ciega, una de la otra?.</li> <li>• ¿ La prueba diagnóstica se midió independientemente de otros resultados o información clínica?.</li> <li>• En la comparación de pruebas ¿Fueron evaluados independientemente y de manera ciega en los mismos pacientes o en una muestra seleccionada al azar?.</li> </ul>
¿Se evitó el sesgo de confusión?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la prueba de referencia se realiza posteriormente a la prueba diagnóstica, ¿la decisión de intervenir es ciega a los resultados de dicha prueba?.</li> </ul>

**Tabla 7.** Características de un estudio sobre pruebas diagnósticas que según lo encontrado en el análisis de regresión multivariante de Lijmer et (33) llevan a una modificación de la eficacia diagnóstica.

Características del estudio	Odds Ratio (IC 95%)
Casos y controles <sup>1</sup>	3,0 (2,0-4,5)
Diferentes pruebas de referencia	2,2 (1,5-3,3)
Verificación parcial	1,0 (0,8-1,3)
No ciego	1,3 (1,0-1,9)
No consecutivos	0,9 (0,7-1,1)
Retrospectivo	1,0 (0,7-1,4)
No descripción de la prueba	1,7 (1,1-1,7)
No descripción de la población	1,4 (1,1-1,7)
No descripción de la prueba de referencia	0,7 (0,6-0,9)

**Tabla 8.** Grados de eficacia diagnóstica. VA-TAP. HSR & D (34).

Grado	Criterio fundamental	Requisitos
<b>A</b>	Estudios con resultados generalizables a una amplia variedad de enfermos y que no presentan defectos metodológicos significativos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 35</math> enfermos y <math>\geq 35</math> sujetos sin la enfermedad analizada (ya que tales números dan un intervalo de confianza del 95% cuyo límite inferior excluye 0,90 si el error estándar es de 1).</li> <li>• Pacientes escogidos de una muestra clínica representativa (no filtrados para incluir sólo casos graves) cuyos síntomas sean completamente descritos.</li> </ul> <p>Los diagnósticos han de ser definidos por un estándar de referencia apropiado. Los estudios han de ser de alta calidad técnica y evaluados independientemente del diagnóstico de referencia.</p>
<b>B</b>	Estudios con un espectro más estrecho de generalización, y con pocos defectos metodológicos que están bien descritos (su impacto en los resultados puede ser evaluado).	<p><math>\geq 35</math> enfermos con y sin patología. Espectro más limitado de pacientes, reflejando típicamente un sesgo de referencia o Centros Universitarios (patología más grave). Libre de otros defectos metodológicos que promuevan interacción entre los resultados de la prueba y el diagnóstico de la enfermedad. Estudios prospectivos</p>
<b>C</b>	Estudios con varios defectos metodológicos	<p>Muestras pequeñas Información incompleta. Estudios de exactitud diagnóstica retrospectivos.</p>
<b>D</b>	Estudios con múltiples defectos metodológicos	<p>No existe un estándar de referencia fiable para el diagnóstico. Dependencia entre los resultados de la prueba estudiada y la determinación del diagnóstico final. No se pudo determinar la fuente de la cohorte de pacientes o estaba obviamente influida por los resultados de la prueba (sesgo de verificación). Opiniones no basadas en los datos.</p>

**Tabla 9.** Niveles de evidencia y grados de recomendación de la NHS R&D Centre for evidence based medicine (CEBM) (35).

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Requisitos de las pruebas diagnósticas
<b>A</b>	<b>1a</b>	Revisiones sistemáticas (RS) con homogeneidad de estudios diagnósticos de Nivel 1 o guías de práctica clínica de distintos centros con estudios de nivel 1b.
	<b>1b</b>	Estudios de cohortes validados <sup>1</sup> con comparación independiente y ciega de un espectro apropiado de pacientes consecutivos, a todos los cuales se les ha realizado la prueba diagnóstica que se investiga y el estándar de referencia; Guías de práctica clínica validadas en una única población.
	<b>1c</b>	SpPins y SnNouts <sup>2</sup> absolutos
<b>B</b>	<b>Extrapolaciones del nivel 1</b>	Los datos de los estudios de nivel 1 se utilizan en una situación clínica que es potencialmente diferente a la situación original del estudio.
	<b>2a</b>	Revisiones Sistemáticas con homogeneidad de estudios diagnósticos de nivel > 2.
	<b>2b</b>	Estudios de cohortes exploratorios con comparación ciega independiente de un espectro apropiado de pacientes consecutivos, a todos los cuales se les ha realizado la prueba diagnóstica que se investiga y el estándar de referencia; Guía de Práctica Clínica validadas recogiendo la información en una sola toma y dividiendo artificialmente los datos para verificar determinadas poblaciones.
	<b>3a</b>	Revisiones sistemáticas (con homogeneidad) de estudios 3b o superiores
	<b>3b</b>	Estudio con pacientes no consecutivos o estudios en los que la pruebas de referencia no se aplican de manera consistente a todos los individuos.
<b>C</b>	<b>Extrapolaciones del nivel 2 o 3</b>	Los datos de los estudios de nivel 2 o 3 se utilizan en una situación clínica que es potencialmente diferente a la situación original del estudio.
	<b>4</b>	Estudios de casos y controles o estudios en los que la prueba de referencia es independiente de la prueba diagnóstica pero no se utiliza de manera sistemática o la prueba de referencia no es independiente ( se incluye la prueba diagnóstica como referencia o los resultados de la prueba condicionan el uso de la prueba de referencia).
<b>D</b>	<b>5</b>	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en la fisiología, estudios de investigación o primeros principios.
	Estudios inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel	

<sup>1</sup> Los estudios de validación valoran la calidad de una prueba diagnóstica basándose en evidencia previa. Los estudios exploratorios recogen información y utilizan análisis de regresión para encontrar factores que son significativos.

<sup>2</sup> Un SpPin absoluto es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado positivo hace el diagnóstico seguro en la clase correspondiente. Un SnNout absoluto es un hallazgo cuya sensibilidad es tan alta que un resultado negativo excluye el diagnóstico en la clase correspondiente.

Interpretación de los Grados de Recomendación:

- A:** Existe buena evidencia para apoyar la recomendación.
- B:** Existe alguna evidencia para apoyar la recomendación.
- C:** Existe escasa evidencia para recomendar la recomendación.
- D:** No existe suficiente evidencia para apoyar la recomendación

**Tabla 10.** Modelo jerárquico de eficacia para pruebas diagnósticas de Fryback y Thornbury (36)

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

### III. Clasificación de los estudios en grados o niveles de evidencia.

**Tabla 11.** Características de los estudios sobre la PET en recurrencia de cáncer de mama según los principales criterios de valoración de la calidad metodológica.

Autor	Diseño	Nº	Pacientes consecutivos	Grupo de comparación identificado libre de la patología	Prueba de referencia fiable	El tipo de pacientes a verificar con el estándar de referencia está documentado y es independiente de la prueba	Determinación del diagnóstico final es independiente y ciega a la prueba estudiada y viceversa
Gallowitsch	R	62	¿	+	+	-	¿
Kamel	R	60	+	+	+	¿	¿
Lin et al	¿R?	36	¿	+	+	-	¿
Liu et al	R	30	¿	+	+	¿	-
Vransejesevic	R	61	¿	+	+	¿	¿
Tofighi	R	27	¿	+	+	-	¿
Suárez	P	45	+	+	+	¿	¿
Kim	P	27	¿	+	+	¿	¿
Pecking	P	132	+	+	+	¿	¿
Hubner	R	87	¿	+	+	+	¿
Lonneux	R	39	¿	+	+	-	¿
Hathaway	R	10	¿	+	+	-	-
Bender	P	75	¿	+	+	-	¿
Moon	R	57	¿	+	+	-	¿

R=retrospectivo, P=prospectivo, ¿=se desconoce, +=sí, -=no.

**Tabla 12.** Características de los estudios sobre la PET en recurrencia de cáncer de ovario según los principales criterios de valoración de la calidad metodológica.

Autor	Diseño	Nº	Pacientes consecutivos	Grupo de comparación identificado libre de la patología	Prueba de referencia fiable	El tipo de pacientes a verificar con el estándar de referencia está documentado y es independiente de la prueba	Determinación del diagnóstico final es independiente y ciega a la prueba estudiada y viceversa
Garcia-Velloso	P	24	¿	+	+	-	¿
Torizuka	P	25	¿	+	+	-	-
Cho	R	31	+	+	+	+	+
Chang	P	28	¿	+	+	-	-
Zimny	R	54	¿	+	+	-	-
Nakamoto	p	24	¿	+	+	-	-
Rose	P	22	¿	+	+	-	-
Yen	P	24	¿	+	+	¿	¿
Kubich-Huch	P	19	¿	+	+	+	-
Jimenez-Bonilla	R	20	¿	+	+	¿	¿

R=retrospectivo, P=prospectivo, ¿=se desconoce, +=sí, -=no.



#### IV. Resumen de los resultados y clasificación en grados y niveles de evidencia.

**Tabla 13.** Estudios sobre PET en recurrencia de cáncer de mama (abreviaturas al final de la tabla).

Autor, año y tipo de estudio	Pacientes	Prueba de referencia	Resultados de la PET (S, E, VPP, VPN)	Resultados de la prueba de comparación (S, E, VPP, VPN)	Niveles de Fryback y Thornbury	Grados de evidencia VA-TAP	Niveles de evidencia y grados de recomendación de la NHS R&D. CEBM	
Gallowitsch H-J et al (2003) Retrospectivo	62 pacientes sospechosos de recurrencia.	-Biopsia en recurrencia local. -Biopsia o seguimiento clínico de 54 meses en recurrencia a distancia.	<b>Total de sujetos SR:</b> 97,1%, 82,1%, 86,8%,95,8% <b>Recurrencia en hueso:</b> 92.3%, 92%, 85.7%, 95.8% <b>En sujetos con MT elevados:</b> 95.7%, 75%, 91.7%, 85.7% <b>En sujetos con MT normales:</b> 100%, 85%, 78.6%, 100%	<b>PC en total de sujetos SR:</b> 84.8%, 62.5%, 75.7%, 75% <b>Tc-99m MDP en hueso:</b> 92%, 80%, 70.6%, 95.2% <b>PC en sujetos con MT elevados:</b> 87%, 87.5%, 95.2%, 70% <b>PC en sujetos con MT normales:</b> 80%, 50%,50%, 80%	II y IV	D	C	4
Kamel EM cols (2003) Retrospectivo	60 pacientes sospechosos de recurrencia.	-Biopsia con histología. -Resultados de otras técnicas. -Seguimiento clínico (6-30 meses).	<b>En sujetos SR loco-regional:</b> 89%, 84%, 89%, 84% <b>En lesiones SR loco-regional:</b> 90%, 84%, 90%, 84% <b>En sujetos SR a distancia:</b> 100%, 97%, 96%, 100% <b>En lesiones SR a distancia:</b> 100%, 82%, 97%, 100%	ND	II	D	C	4
Lin WY et al (2002) Retrospectivo	36 pacientes sospechosos de recurrencia.	-Cirugía o biopsia para casos positivos. - Seguimiento de al menos 1 año para negativos.	<b>En lesiones SR local:</b> 100%, 96.8%, 80%, 100% <b>En lesiones SR regional:</b> 80%, 100%, 100%, 96.8% <b>En lesiones de SR a distancia:</b> 83.3%, 85.2%, 78.9%, 88.5%	ND	II	D	C	4
Liu CS et al (2002) Retrospectivo	30 pacientes sospechosos de recurrencia.	-Biopsia o cirugía - Seguimiento de al menos 1 año.	<b>En total sujetos SR:</b> 96.4%, 0%, 93.1%, 100%	ND	II	D	C	4
Vranjesevic D et al (2002) Retrospectivo	61 pacientes previamente tratados.	- Estado clínico en última revisión.	<b>En total de sujetos:</b> 92.9%, 84.2%, 92.9%, 84.2%	<b>PC en total de sujetos:</b> 78.6%, 68.4%, 84.6%, 59.1%	II y IV	D	C	4

Autor, año y tipo de estudio	Pacientes	Prueba de referencia	Resultados de la PET (S, E, VPP, VPN)	Resultados de la prueba de comparación (S, E, VPP, VPN)	Niveles de Fryback y Thornbury	Grados de evidencia VA-TAP	Niveles de evidencia y grados de recomendación de la NHS R&D. CEBM	
Tofighi et al (2002) Retrospectivo	27 pacientes sospechosos de recurrencia.	- En casos positivos en PET o TC: - Histología para recurrencia loco-regional - Estado clínico para recurrencia a distancia.	<b>En total de sujetos SR:</b> 80%, 0%, 91.3%, 0% <b>En total de lesiones SR:</b> 85.7%, 0%, 82.7%, 0% <b>En sujetos con recurrencia loco-regional:</b> S=100% <b>En sujetos con recurrencia a distancia:</b> S=80% <b>En sujetos con recurrencia hepática:</b> S=66% <b>En sujetos con recurrencia ósea:</b> S=89%	<b>PC en total de sujetos SR:</b> 80%, 100%, 100%, 28.6% <b>PC en total de lesiones SR:</b> 77.8%, 50%, 91.3%, 33.3% <b>PC en recurrencia loco-regional:</b> S=66.7% <b>PC en recurrencia a distancia:</b> S=80% <b>TC en recurrencia hepática:</b> S=63% <b>US en recurrencia hepática:</b> S=37.5% <b>En recurrencia ósea:</b> S=89%	II	D	C	4
Suárez et al (2002) Prospectivo	45 pacientes sospechosos de recurrencia.	- Biopsia cuando es posible. - Confirmación con distintas PC. - Seguimiento mínimo de 12 meses.	<b>En total de sujetos SR:</b> 92%, 75%, 89%, 82%	ND	II y IV	D	C	4
Kim et al (2001) Prospectivo	27 pacientes sospechosos de recurrencia.	- Biopsia para recurrencia local. - Biopsia o resultados positivos en 2 o mas PC con verificación por seguimiento $\geq$ 6 meses.	<b>En total sujetos SR:</b> 94.1%, 80%, 88.9%, 88.9% <b>En lesiones SR:</b> 95.8%, 84.6%, 95.8%, 84.6% <b>En lesiones locales:</b> 87.5%, 100%, 100%, 80% <b>En lesiones regionales:</b> 95%, 66.6%, 95%, 66.6% <b>En lesiones a distancia:</b> 100%, 83.3%, 95.2%, 100%	ND	II y IV	D	C	4

Autor, año y tipo de estudio	Pacientes	Prueba de referencia	Resultados de la PET (S, E, VPP, VPN)	Resultados de la prueba de comparación (S, E, VPP, VPN)	Niveles de Fryback y Thornbury	Grados de evidencia VA-TAP	Niveles de evidencia y grados de recomendación de la NHS R&D. CEBM	
Pecking et al (2001) Prospectivo	132 determinaciones PET en 119 pacientes.	- Biopsia o aspiración para caso positivos en PET o TC. - Seguimiento clínico y radiológico con PC 2 y 12 meses más tarde para casos negativos con biopsia.	<b>En total de determinaciones a los 2 meses:</b> 92.9%, 30%, 86.8%, 46.1% <b>En total de determinaciones a los 12 meses:</b> 93.6%, 60%, 96.2%, 46.1% <b>Con CA 15.3 &gt;30 y ≤50 U/ml a los 2 meses:</b> 91.6%, 38.4%, 57.9%, 83.3% <b>Con CA 15.3 &gt;30 y ≤50 U/ml a los 12 meses:</b> 94.1%, 62.5%, 84.2%, 83.3% <b>Con CA 15.3 &gt;50 y ≤75 U/ml a los 2 meses:</b> 94.6%, 14.3%, 89.8%, 25% <b>Con CA 15.3 &gt;50 y ≤75 U/ml a los 12 meses:</b> 95.1%, 50%, 98.3%, 25% <b>Con CA 15.3 &gt; 75 U/ml a los 2 meses:</b> S=90.3%, VPP=100% <b>Con CA 15.3 &gt; 75 U/ml a los 12 meses:</b> S=90.3%, VPP=100%	ND	II	D	C	4
Hubner et al (2000) Retrospectivo	En 57 pacientes sospechosos de recurrencia.	- Histología	<b>En total de sujetos SR:</b> 85.7%, 72.7%, 85.7%, 72.7%	<b>TC en 44 sujetos SR:</b> 71%, 53.8%, 78.6%, 43.7% <b>Mamografía en 16 sujetos SR:</b> 22.2%, 100%, 100%, 50%	II	D	C	4
Lonneux et al (2000) Retrospectivo	39 pacientes sospechosos de recurrencia.	-Técnicas de imagen orientadas en función de los resultados PET. - Seguimiento ≥ 12 meses	<b>En total de sujetos SR:</b> 94%, 50%, 91%, 60%	ND	II	D	C	4
Hathaway et al (1999) Retrospectivo	10 pacientes sospechosos de recurrencia en axila.	-Biopsia - Correlación entre resultados de la PET y RMN.	<b>En total sujetos SR:</b> 94%, 50%, 91%, 60%	ND	II	D	C	4

Autor, año y tipo de estudio	Pacientes	Prueba de referencia	Resultados de la PET (S, E, VPP, VPN)	Resultados de la prueba de comparación (S, E, VPP, VPN)	Niveles de Fryback y Thornbury	Grados de evidencia VA-TAP	Niveles de evidencia y grados de recomendación de la NHS R&D. CEBM	
Moon et al (1999) Retrospectivo	57 pacientes sospechosos de recurrencia.	Verificación de casos positivos: - Biopsia - Lesión positiva en 2 o mas PC. - Seguimiento clínico o radiológico ≥ 6 meses.	<b>En total sujetos SR tomando como (+) sólo los probables o definitivamente positivos:</b> 93%, 79%, 82%, 92% <b>En total sujetos SR tomando todos los posibles positivos:</b> 93%, 61% <b>En lesiones en hueso tomando como (+) sólo los probables o definitivamente positivos:</b> 68.7%, 100%, 100%, 58.3% <b>En lesiones en hueso tomando todos los posibles positivos:</b> 81.2%, 85.7%, 92.8%, 66.7% <b>En lesiones en ganglios linfáticos tomando como (+) sólo los probables o definitivamente positivos:</b> 100%, 66.7%, 57.1%, 100% <b>En lesiones en ganglios linfáticos tomando todos los posibles positivos:</b> 100%, 27.8%, 38%, 100% <b>En lesiones en mama, pulmón, pared torácica, hígado:</b> 100%, 100%	ND	II	D	C	4
Bender et al (1997) Prospectivo	75 pacientes sospechosos de recurrencia.	- Biopsia para casos positivos. - Seguimiento clínico ≥ 6 meses para PET negativos.	<b>En lesiones locales:</b> 80%, 96%, 89%, 93% <b>En lesiones de nódulos linfáticos:</b> 97%, 91%, 88%, 98% <b>En lesiones óseas:</b> 100%, 89%, 94%, 100% <b>En lesiones de pulmón:</b> 83%, 97%, 71%, 99% <b>En lesiones de hígado:</b> 100%, 97%, 50%, 100%	<b>TC/RMN en lesiones locales:</b> 93%, 98%, 93%, 98% <b>TC/RMN en lesiones de nódulos linfáticos:</b> 74%, 95%, 89%, 86% <b>TC/RMN en lesiones óseas:</b> 46%, 98%, 86%, 88% <b>TC/RMN en lesiones de pulmón:</b> 83%, 96%, 71%, 98% <b>TC/RMN en lesiones de hígado:</b> 50%, 95%, 50%, 95%	II	D	C	4

Abreviaturas:; E= especificidad;; EH= escintigrafía ósea; MT= marcadores tumorales; ND= no determinado; PC = pruebas convencionales; MG= mamografía; RMN= resonancia magnética nuclear; S= sensibilidad SR= sospechosos de recurrencia; TC= tomografía computarizada; US=ultrasonidos; VPP= valor predictivo positivo; VPN= valor predictivo negativo.

Tabla 14. Estudios sobre PET en recurrencia de cáncer de ovario (abreviaturas al final de la tabla).

Autor, año y tipo de estudio	Pacientes	Prueba de referencia	Resultados de la PET (S, E, VPP, VPN)	Resultados de la prueba de comparación (S, E, VPP, VPN)	Niveles de Fryback y Thornbury	Grados de evidencia VA-TAP	Niveles de evidencia y grados de recomendación de la NHS R&D. CEBM	
García-Velloso et al (2002) Prospectivo	-12 pacientes sospechosas de recurrencia. -12 pacientes libres de enfermedad clínica.	- Cirugía con anatomopatología (13). - Seguimiento clínico (6-24 meses).	<b>En total de sujetos:</b> 92%, 91%, 92%, 91% <b>En sujetos SR:</b> 100%, 100%, 100%, 100% <b>En sujetos LEC:</b> 66.6%, 88.8%, 66.6%, 88.8%	<b>TC en total de pacientes:</b> 23%, 91%, 75%, 50% <b>TC en sujetos SR:</b> 20%, 100%, 100%, 20% <b>TC en sujetos LEC:</b> 33.3%, 88.8%, 50%, 80% <b>Niveles de CA-125 en total de sujetos:</b> 46.6%, 100%, 100%, 61% <b>Niveles de CA-125 en sujetos SR:</b> 50%, 100%, 100%, 28.6% <b>Niveles de CA-125 en sujetos LEC:</b> 33.3%, 100%, 100%, 81.8%	II	D	C	4
Torizuka et al (2002) Prospectivo	-25 pacientes sospechosas de recurrencia.	- Cirugía con histología para 8 pacientes PET positivos. - Seguimiento clínico ≥ 6 meses en todas las mujeres.	<b>En sujetos SR:</b> 80%, 100%, 100%, 55.5%	<b>TC/RMN en total de sujetos SR:</b> 55%, 100%, 100%, 35.7% <b>CA-125 en total de sujetos SR:</b> 75%, 100%, 100%, 50%	II	D	C	4
Cho et al (2002) Retrospectivo	-31 pacientes consecutivas previamente tratadas.	- Cirugía con histopatología en todas las pacientes.	<b>En total de lesiones (465):</b> 45.3%, 99.7%, 97.1%, 90.5% <b>En total de sujetos:</b> 81.3%, 93.3%, 92.9%, 82.4%	<b>TC/RMN en total de sujetos:</b> 55%, 100%, 100%, 35.7% <b>CA-125 en total de sujetos:</b> 75%, 100%, 100%, 50%	II	C	A	1b
Chang et al (2002) Prospectivo	- 28 pacientes sospechosas de recurrencia.	- Cirugía e histopatología. - Seguimiento ≥ 1 año.	<b>En total de sujetos SR:</b> 95%, 87.5%, 95%, 87.5%	ND	II	D	C	4
Zimny et al (2001) Retrospectivo	- 54 pacientes previamente tratadas: - 58 determinaciones PET en sospechosas de recurrencia - 48 PET en mujeres libres de enfermedad clínica.	- Histología o citología (31). - Seguimiento de 22 meses en 5 pacientes sanos y 12 meses en 30 pacientes con recurrencia. - Concordancia entre FDG-PET, CA-125 y la TC (3).	<b>En total de determinaciones PET (106):</b> 83%, 83%, 96%, 50% <b>Determinaciones PET en sujetos SR (58):</b> 94%, 75%, 98%, 50% <b>Determinaciones PET en sujetos LEC (48):</b> 65%, 86%, 92%, 50%	ND	II	D	C	4

Autor, año y tipo de estudio	Pacientes	Prueba de referencia	Resultados de la PET (S, E, VPP, VPN)	Resultados de la prueba de comparación (S, E, VPP, VPN)	Niveles de Fryback y Thornbury	Grados de evidencia VA-TAP	Niveles de evidencia y grados de recomendación de la NHS R&D. CEBM	
Nakamoto et al (2001) Prospectivo	24 pacientes previamente tratadas: - 12 sospechosas de recurrencia. - 12 libres de enfermedad clínica.	- Histopatología (10) - Citología (1) - Seguimiento clínico y con pruebas convencionales durante un periodo ≥ 6 meses (12) - TC positivo	<b>En total sujetos SR:</b> 80%, 50%, 89%, 33.3% <b>En total sujetos LEC:</b> 88.9%, 66.6%, 66.6%, 88.9%	<b>RMN/TC en sujetos SR (15):</b> 72.7%, 75%, 88.9%, 50% <b>RMN/TC en conjunto con la PET en total de sujetos (18):</b> 92.3%, 100%, 100%, 83.3%	II y IV	D	C	4
Rose et al (2001) Prospectivo	-22 pacientes de cáncer de ovario y peritoneo previamente tratadas con respuesta clínica completa.	- Laparotomía - Biopsia para TC sospechosos.	<b>En sujetos LEC:</b> 10%, 42%, 12%, 36%	ND	II	D	C	4
Yen et al (2001) Prospectivo	-24 pacientes sospechosas de recurrencia.	- Cirugía - Seguimiento clínico	<b>En sujetos SR:</b> 90,9%, 92,3%, 90,9%, 92,3%	<b>RMN/TC en total sujetos SR:</b> 90.9%, 46.2%, 58.8%, 85.7% <b>Niveles CA-125 en total sujetos SR:</b> 90.9%, 76.9%, 76.9%, 90.9%	II	D	C	4
Kubich-Huch et al (2000). Prospectivo	- 11 pacientes sospechosas de recurrencia.	- Laparotomía con histopatología.	<b>En sujetos SR (10):</b> 100%, 50%, 88.9%, 100%	<b>TC en sujetos SR (7):</b> 40%, 50%, 66,6%, 25% <b>RMN en sujetos SR (9):</b> 85,7%, 100%, 100%, 66,6%	II	D	C	4
Jiménez-Bonilla et al (2000). Retrospectivo	- 20 pacientes sospechosas de recurrencia.	- Biopsia (7) - Curso clínico de seguimiento (7).	<b>En sujetos SR verificados (14):</b> 100%, 50%, 92.3%, 100%	ND	II y IV	D	C	4
Karlan et al (1993) Prospectivo	- 13 pacientes previamente tratadas. - 7 consideradas sospechosas de recurrencia. - 6 consideradas libres de enfermedad clínica.	-Cirugía (12)	<b>En total de sujetos:</b> 50%, 100%, 100%, 14.2% <b>En sujetos SR (7):</b> 85.7%, 100%, 100%, 0% <b>En sujetos LEC:</b> 0%, 100%, 100%, 16.6%	ND	II	C	B	3b

Abreviaturas: E= especificidad; LEC= libres de enfermedad clínica; NC= no concluyente; ND= no determinada; RMN= resonancia magnética nuclear; ; S= sensibilidad; SR= sospechosos de recurrencia; TC= tomografía computarizada; VPN= valor predictivo negativo; VPP= valor predictivo positivo.





