

FDG-PET/TC y SPECT para la estadificación oncológica

Estadificación del cáncer
colorrectal, identificación del
nódulo pulmonar solitario y la
re-estadificación del linfoma.
Informe corto

FDG-PET/CT and SPECT
for cancer staging.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESCRIPCIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

FDG-PET/TC y SPECT para la estadificación oncológica

Estadificación del cáncer
colorrectal, identificación del
nódulo pulmonar solitario y
re-estadificación del linfoma.
Informe corto

FDG-PET/CT and SPECT
for cancer staging.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Martín López, Juliana Ester

FDG-PET/TC y SPECT para la estadificación oncológica: estadificación del cáncer colorrectal, identificación del nódulo pulmonar solitario y re-estadificación del linfoma. Juliana Ester Martín López, María Nieves Respaldiza Salas, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez, Carmen Beltrán Calvo, Teresa Molina López. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2015.

93 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Cancer colorrectal 2. Diagnóstico por imagen 3. Medicina Nuclear I. Respaldiza Salas, María Nieves II. Baños Álvarez, Elena III. Isabel Gómez, Rebeca IV. Beltrán Calvo, Carmen V. Molina López, Teresa VI. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VII. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VIII. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Juliana Ester Martín-López, María Nieves Respaldiza-Salas, Elena Baños-Álvarez, Rebeca Isabel-Gómez, Carmen Beltrán-Calvo y Teresa Molina-López.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

ISBN: 978-84-15600-71-8

NIPO: 680-15-090-X

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

FDG-PET/TC y SPECT para la estadificación oncológica

Estadificación del cáncer
colorrectal, identificación del
nódulo pulmonar solitario y
re-estadificación del linfoma.
Informe corto

FDG-PET/CT and SPECT
for cancer staging.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

Juliana Ester Martín López. *Coordinación científica, planteamiento del proyecto mediante la elaboración de la pregunta de investigación, desarrollo del proyecto participando en la selección de artículos, extracción, síntesis de datos y elaboración de informe. Revisión del informe.*

María Nieves Respaldiza Salas. *Desarrollo del proyecto realizando la selección de artículos, extracción, síntesis de datos y elaboración de informe. Revisión del informe.*

Elena Baños Álvarez. *Desarrollo del proyecto realizando la selección de artículos, extracción, síntesis de datos y elaboración de informe.*

Rebeca Isabel Gómez. *Desarrollo del proyecto mediante la elaboración de búsquedas bibliográficas. Revisión del informe.*

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) Coordinación y desarrollo del proyecto mediante el planteamiento y la planificación del mismo, participando en el desarrollo de la pregunta de investigación y conformación del equipo evaluador. Revisión del informe.*

Teresa Molina López. *Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Planificación, planteamiento y desarrollo del proyecto.*

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. D. Francisco Ortega Ruiz. Director UGC Médico quirúrgica de Enfermedades Respiratorias del Hospital Virgen Del Rocío de Sevilla, de la Dra. D^a. Amalia Palacios Eito, directora de la unidad de gestión clínica de Oncología Radioterápica del Hospital Reina Sofía de Córdoba, de la Dra. D^a. Isabel Borrego Dorado, Jefa del Servicio de Medicina Nuclear de la Unidad de Gestión Clínica de Diagnóstico por la Imagen del Hospital V. Rocío de Sevilla y del Dr. D. Santiago Mera Velasco, facultativo especialista de área de la Unidad de Cirugía Colorrectal de la unidad de gestión clínica de Intercentros de Cirugía General y Digestiva del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo al eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	9
Abreviaturas y acrónimos	11
Resumen ejecutivo	13
Executive summary	19
Antecedentes	23
Descripción del problema de salud	23
Opciones diagnósticas actuales	24
Descripción de la tecnología.....	27
Objetivos.....	33
Metodología.....	35
Tipo de estudio	35
Búsqueda.....	35
Criterios de selección de los artículos recuperados	37
Resultados.....	43
Resultado de la búsqueda	43
Efectividad de la FDG-PET/TC y SPECT en pacientes con cáncer colorrectal.....	43
Efectividad de la FDG-PET/TC y SPECT en la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo pulmonar solitario	53
Efectividad de la FDG-PET/TC y SPECT en pacientes con linfoma	61
Riesgos y seguridad	70
Aspectos económicos.....	71
PET/TC.....	71
SPECT.....	72
Discusión	73
Conclusión	77
Referencias.....	79
Anexos	87
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	87
Anexo 2. Diagrama de flujo de la gestión documental.....	93

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Causas frecuentes de NPS	24
Tabla 2. Características principales de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática.....	45
Tabla 3. Características de los estudios prospectivos sobre pacientes con CCR	48
Tabla 4. Principales resultados de FDG-PET/TC en pacientes con CCR.....	50
Tabla 5. Características de los estudios prospectivos sobre pacientes con cáncer rectal	51
Tabla 6. Principales resultados de los estudios diagnósticos con FDG-PET/TC en pacientes con cáncer rectal	52
Tabla 7. Características principales de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión	55
Tabla 8. Principales resultados de los estudios diagnósticos con SPECT en pacientes con NPS	57
Tabla 9. Principales resultados del estudio prospectivo de diagnóstico con PECT/TC	60
Tabla 10. Características de los estudios incluidos sobre la efectividad de FDG-PET/TC en pacientes con linfoma.....	64
Tabla 11. Principales resultados de los estudios para re-estadificación de linfomas mediante FDG-PET/TC.....	65
Tabla 12. Características de los estudios incluidos sobre la efectividad de SPECT en pacientes con linfoma	67
Tabla 13. Principales resultados de los estudios para la re-estadificación de linfomas mediante SPECT	69
Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane de estudios en pacientes con CCR	49
Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane de estudios en pacientes con cáncer rectal.....	52
Figura 3. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane para estudios de pruebas diagnósticas en pacientes con NPS con PECT/TC.....	60

Figura 4. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane para estudios de pruebas diagnósticas para la re-estadificación de pacientes con linfoma mediante FDG-PET/TC65

Figura 5. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane para estudios de pruebas diagnósticas para la re-estadificación de linfomas con SPECT68

Abreviaturas y acrónimos

3D	Tres dimensiones
ACR	<i>American College of Radiology</i>
AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AUnETS	Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCR	Cáncer colorrectal
CPN	Cociente de probabilidad negativo
CPP	Cociente de probabilidad positivo
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
GSO	Ortosilicato de Gadolinio
IMT	L-3-[125I]iodo-alpha-metil-tirosina
INAHTA	Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías
IV	Intravenoso
LH	Linfoma Hodgkin
LNH	Linfoma no Hodgkin
MIBI	Metayodobencilguanidina
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPS	Nódulo pulmonar solitario
PET	Tomografía por emisión de positrones
QUADAS	<i>Quality Assesment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
RM	Resonancia magnética
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i> (Tomografía computarizada de emisión monofotónica)
SUV	<i>Standardized uptake value</i>

TC	Tomografía computarizada
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Resumen ejecutivo

Antecedentes

El cáncer es uno de los problemas de salud más importantes en nuestra sociedad actual. La aplicación de la medicina nuclear, con pruebas de imagen como la FDG-PET/TC y la SPECT, permite la determinación precisa de la estadificación neoplásica de pacientes con cáncer colorrectal (CCR), linfoma o nódulo pulmonar solitario (NPS), entre otros tipos de cáncer. PET y TC son técnicas de imagen complementarias que, al combinarse, pueden maximizar las ventajas individuales de cada una de ellas y minimizar sus desventajas. Varios estudios han mostrado que la FDG-PET/TC mejora la precisión en la estadificación tumoral frente al uso de cada una de estas técnicas por separado y permite detectar pequeñas metástasis o incluso tumores primarios a distancia y por tanto desestimar pacientes que previamente se habían considerado candidatos para la cirugía por la información proporcionada de la TC. Uno de los inconvenientes de estos sistemas es que aunque la posibilidad de realizarlo a cuerpo entero permite aumentar la cobertura a un mayor número de órganos, la dosis de radiación de los pacientes es potencialmente mucho mayor a la de una TC convencional. La SPECT también se puede utilizar tanto para exploración de todo el cuerpo como para la exploración de algún órgano o región específica y actualmente está ampliando su número de aplicaciones a diversos ámbitos oncológicos. Sin embargo, y aunque se ha planteado el papel de FDG-PET/TC y SPECT en el campo oncológico, no se ha identificado documentación sobre el empleo de esta tecnología en la estadificación de pacientes con cáncer colorrectal, la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo de pacientes con NPS o con necesidad de re-estadificación de linfoma.

Objetivos

Los objetivos principales de este estudio son determinar la efectividad, seguridad y eficiencia de la FDG-PET/TC y SPECT en las siguientes situaciones clínicas:

- Estadificación neoplásica preoperatoria de pacientes con cáncer colorrectal.
- Identificación de la benignidad y malignidad del nódulo pulmonar solitario.
- Re-estadificación de pacientes con linfoma (Hodgkin y no Hodgkin).

Los objetivos secundarios son determinar el impacto de la información diagnóstica proporcionada por FDG-PET/TC y SPECT en las decisiones sobre el manejo del paciente, así como los efectos adversos de estas técnicas.

Fuentes de información

Se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta el 5 de septiembre de 2013: Medline, Embase y *Web of Science*. También se consultaron fuentes de información a texto completo: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD)^a, *The Cochrane Library*, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)^b, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)^c y la plataforma de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas (AUnETS)^d. Además, en todas las listas de referencia de los estudios identificados y de las revisiones o metanálisis relevantes se buscaron de forma manual otros trabajos susceptibles de ser incluidos.

Criterios de selección

Se incluyeron los estudios con:

- Pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de cáncer de colon o recto y en cualquier fase de la enfermedad, sin tratamiento previo a la realización de la prueba o
- Pacientes con NPS con sospecha o diagnóstico confirmado o
- Pacientes con diagnóstico confirmado de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) que hubieran sido sometidos a tratamiento,

y en los que se realizase FDG-PET/TC o SPECT, comparando los resultados entre sí o frente a otras técnicas de imagen. Además, se consideró la inclusión de estudios en los que la prueba de referencia fuera el estudio histopatológico de las lesiones, la TC, y/o por el seguimiento postoperatorio, clínico o por imagen, con cualquier duración y frecuencia. Se incluyeron los estudios en los que se proporcionaba suficiente información sobre la efectividad de la FDG-PET/TC y SPECT en términos de rentabilidad diagnóstica o medidas semicuantitativas de actividad metabólica SUV (unidad de medición de la captación del radiofármaco por

^a <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/SearchPage.asp>

^b <http://guidance.nice.org.uk/>

^c <http://www.cadth.ca/en/products>

^d <http://aunets.isciii.es>

gramo de tejido) y cambios en el plan terapéutico inicial del paciente. Se excluyeron los estudios no originales, los resúmenes de congresos, los estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro* o en modelos artificiales, los estudios con poblaciones pediátricas y los estudios que incluían únicamente pacientes con cáncer anal. También se excluyeron los estudios en los que se emplease la FDG-PET de forma aislada, u otro tipo de radiotrazador distinto al FDG o en los que la FDG-PET/TC estaba destinada a establecer la estadificación secundaria de recurrencias o la respuesta al tratamiento, en el caso de pacientes con CCR, o la estadificación inicial en el caso de pacientes con linfoma.

Extracción y recogida de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados mediante formularios diseñados de forma específica para el tema de estudio por tres revisores independientes. Las variables recogidas incluyeron información general así como información precisa sobre variables específicas sobre la población, la intervención, la prueba de referencia o los resultados. En los estudios en los que fue posible, se extrajeron los datos relacionados con la sensibilidad y especificidad y, en su defecto, los valores de falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos para calcular a partir de ellos los principales parámetros de exactitud relacionados con el análisis por paciente o el análisis por lesión y los intervalos de confianza correspondientes. Además se extrajeron datos relacionados con los cambios en el plan terapéutico inicial de los pacientes motivados por la intervención diagnóstica y los relacionados con mortalidad, eventos adversos y fallos técnicos relacionados con las pruebas. Por último, se registraron los datos sobre costes, a partir de los estudios de coste-efectividad localizados. Con estos datos se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características de los estudios.

Resultados

Se identificó un total de 12 estudios que analizaban la rentabilidad diagnóstica de la FDG-PET/TC y SPECT para la estadificación preoperatoria de pacientes con CCR (n = 4), la identificación de la benignidad y malignidad del NPS (n = 4) y la re-estadificación de pacientes con linfoma (n = 4). Como prueba para la estadificación preoperatoria de pacientes con CCR, la FDG-PET/TC ha mostrado una alta sensibilidad (95,7 %) y una especificidad de 75 % a la hora de determinar el estadio T tumoral en este tipo de pacientes. Para establecer la afectación ganglionar (estadio N), la sensibilidad de esta prueba disminuyó, oscilando entre el 51 % y el 75 %. Los resultados de los estudios de imagen con FDG-PET/TC modificaron el estadio preoperatorio

en el 21,9 % de los pacientes y la estrategia terapéutica inicial en el 3,2 %, en comparación con los resultados de las pruebas de imagen convencionales. No se identificaron estudios que analizaran la rentabilidad diagnóstica del SPECT en este espectro de pacientes. En cuanto a la eficiencia, la FDG-PET/TC, como prueba añadida de imagen en pacientes con CCR, es costo-efectiva en la estadificación preoperatoria del cáncer de colon metastático. No se ha localizado evidencia sobre la eficiencia de la SPECT en este tipo de pacientes.

Para la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo de NPS de diámetro inferior a 1 cm, SPECT mostró una sensibilidad del 75 %, inferior a la mostrada por FDG-PET/TC con un 95 %. En cambio, la especificidad fue mayor para SPECT (96 % frente a 27,3 %) en la detección de NPS de este tamaño. Los valores de sensibilidad para ambas pruebas fueron elevados y alcanzaron niveles similares a la hora de identificar NPS con diámetro superior a 1 cm (93 % para SPECT y 95,7 % para FDG-PET/TC), aunque ambas presentaron baja especificidad (33 % y 20 %, respectivamente). Ninguno de los estudios recogió datos acerca del impacto de estas pruebas sobre el manejo posterior del paciente en comparación con otras técnicas de imagen convencionales. La sensibilidad de SPECT (25 % – 29 %) para la re-estadificación de pacientes con linfoma fue claramente inferior a la mostrada por FDG-PET/TC (97 % – 99 %), aunque las diferencias en cuanto a especificidad de ambas técnicas fueron mínimas (en ambos casos alrededor del 100 %). No se ha identificado evidencia sobre la eficiencia de estas pruebas de imagen en pacientes con NPS o necesidad de re-estadificación de linfoma.

Los problemas de seguridad de la FDG-PET/TC están relacionados con la detección de hallazgos patológicos accidentales, ya que la FDG no ha mostrado toxicidad cuando se usa como única prescripción a dosis única y sin otros fármacos. La seguridad de SPECT se ve limitada por la sintomatología (astenia, cefalea, sequedad oral, náuseas y rubefacción facial) asociada a la toxicidad del radioisótopo.

Limitaciones

Aunque existen diferencias en cuanto a la rentabilidad diagnóstica de estas pruebas, la ausencia de comparación directa entre los resultados de ambas técnicas en pacientes que participaran en un mismo estudio, imposibilitó la realización de un análisis de la significación estadística de estas diferencias entre los parámetros de rentabilidad diagnóstica de ambas pruebas. La evidencia identificada se limita a un pequeño número de estudios con un pequeño tamaño muestral con alto riesgo de sesgo de verificación, notificación y selección de la población.

Conclusiones

En pacientes con CCR, la FDG-PET/TC tiene una alta sensibilidad y especificidad a la hora de determinar el estadio T tumoral, aunque la sensibilidad de esta prueba disminuye a la hora de establecer la afectación ganglionar (estadio N) de estos pacientes. Estos resultados no se han podido comparar con los obtenidos por SPECT por la falta de estudios que incluyan este tipo de pacientes. Para la identificación de la benignidad y malignidad del NPS de diámetro inferior a 1 cm, la sensibilidad de FDG-PET/TC es superior a la obtenida por SPECT mostrando una especificidad inferior. La sensibilidad de SPECT para la re-estadificación de pacientes con linfoma es claramente inferior a la mostrada por FDG-PET/TC y las diferencias en cuanto a especificidad de ambas técnicas son mínimas.

La FDG-PET/TC, como prueba añadida de imagen en pacientes con CCR, es costo-efectiva en la estadificación preoperatoria del cáncer de colon metastático, aunque no se ha localizado evidencia sobre la eficiencia de la SPECT en este tipo de pacientes. Tampoco se ha identificado evidencia sobre la eficiencia de estas pruebas de imagen en pacientes con NPS o con necesidad de re-estadificación de linfoma.

Los problemas de seguridad de la FDG-PET/TC están relacionados con la detección de hallazgos patológicos accidentales, ya que la FDG no ha mostrado toxicidad cuando se usa como única prescripción a dosis única y sin otros fármacos. La seguridad de SPECT se ve limitada por la sintomatología (astenia, cefalea, sequedad de mucosa oral, náuseas y rubefacción facial) asociada a la toxicidad del radioisótopo.

Sin embargo, es necesaria cierta precaución a la hora de interpretar estos resultados, tanto por la escasez de estudios identificados como por su pequeño tamaño muestral, así como por el riesgo de sesgos asociados a cada uno de ellos. La mayoría no informó sobre cómo se llevó a cabo la prueba índice o no utilizaron una prueba de referencia adecuada, y con frecuencia el método de selección de los pacientes no se describía de forma adecuada.

Executive summary

Background

Cancer is one of the most important problems in our society health. Nuclear medicine application, with FDG-PET/CT and SPECT imaging allows accurate staging of colorectal cancer (CRC), lymphoma or solitary pulmonary nodule (SPN), among others cancers patients. PET and CT are complementary imaging procedures that, when combined, can maximize the individual advantages and minimize the disadvantages of each one. Several studies have shown that FDG-PET/CT improves tumor staging accuracy compared to using each of these tests separately and can detect small metastases or primary tumors and therefore dismiss patients who previously had been considered candidates for surgery from the information provided in the CT. One drawback of these systems is that although the possibility of doing the entire body scan can increase coverage to a larger number of organs, the radiation dose for the patient is potentially much greater than that for conventional CT. The SPECT can also be used for both whole body scan as to scan an organ or region and the range of applications is currently expanding to various oncology fields. However, although the role of FDG-PET/CT and SPECT in the oncology field is rising, has not been identified documentation on the use of this technology for staging for colorectal cancer patients, identification of benign and malignant SPN patients or requiring restaging for lymphoma patients.

Objectives

This study aims to determine FDG-PET/CT and SPECT effectiveness, safety and efficiency for the following clinical situations:

- Preoperative staging for colorectal cancer patients Benign and malignant identification for solitary pulmonary nodule nodule patients
- Restaging for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients o
- Secondary objectives are to determine the impact of the diagnostic information provided by FDG-PET/CT and SPECT on decisions about patient management, and adverse effects of these procedures.

Sources of information

The following reference databases were searched until September 5, 2013: Medline, Embase, and Web of Science. Full text information sources were also consulted: International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) through the database of the Center for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) and the platform of Agencies and Units Spanish Health Technology Assessment (AUnETS). In addition, all reference lists of identified studies and relevant reviews or meta-analyses were manually searched.

Selection Criteria

Studies were included when:

- Patients with suspected or confirmed colon or rectal cancer, at any stage of the disease, naive to the completion of the test or
- Patients with suspected or confirmed NPS or
- Patients with confirmed lymphoma (Hodgkin and non-Hodgkin) who had undergone treatment,

and where is FDG-PET/CT or SPECT was conducted, comparing the results with each other or against other imaging tests. Furthermore, studies in which the gold standard was histopathology of lesions, CT, and / or postoperative clinical and imaging follow-up, with any duration and frequency, were included. Studies in which sufficient information on the effectiveness of FDG-PET/CT and SPECT in terms of diagnostic accuracy or semiquantitative measures metabolic activity SUV (unit of measurement of the tracer uptake per gram of tissue) and initial changes in the patient's treatment plan was provided were included. Non conference proceedings, preclinical animal studies, ex vivo or in vitro or artificial models, studies with pediatric populations and studies that included only patients with anal cancer were excluded. Studies in which FDG-PET was conducted in isolation, or with other different FDG radiotracer or where the FDG-PET/CT was designed to establish secondary staging of recurrence or response to treatment in the case of patients with CRC, the initial staging or in the case of patients with lymphoma were also excluded.

Extraction and data collection

All information was extracted by three independent reviewers from the selected articles using forms designed specifically for the subject of study.

The extracted data was general information and accurate information on specific variables on population, intervention, the reference test or results. In studies where possible, data regarding the sensitivity and specificity were extracted and, failing that, the values of false positives, false negatives and true negatives to calculate from them regarding the main parameters of accuracy with the analysis by patient or lesion analysis and corresponding confidence intervals. Further details related to changes in the initial treatment plan motivated by the diagnostic intervention and related mortality, adverse events and technical failures related to testing patients were extracted. Finally, the cost data were recorded from the cost-effectiveness identified studies. Tables of evidence were constructed from the main features of the studies.

Results

A total of 12 studies that examined the diagnostic accuracy of FDG-PET/CT and SPECT for preoperative staging of CRC patients ($n = 4$), identification of benign and malignant SPN ($n = 4$ was identified) and restaging of lymphoma patients ($n = 4$). For preoperative staging of CRC patients, the FDG-PET/CT showed high sensitivity (95.7%) and a specificity of 75% when determining tumor T stage. To set the node involvement (N stage), the sensitivity of this test decreased, ranging between 51% and 75%. The results of imaging studies with FDG-PET/CT changed the preoperative stage in 21.9% of patients and initial therapeutic strategy at 3.2%, compared with the results of conventional imaging tests. No studies examining the diagnostic accuracy of SPECT in this spectrum of patients were identified. In terms of efficiency, FDG-PET/CT as added imaging test in patients with CRC, is cost-effective in the preoperative staging of metastatic colon cancer. No evidence has been found on the efficiency of SPECT in these patients.

For the identification of benign and malignant SPN with diameter less than 1 cm SPECT showed a sensitivity of 75%, lower than that shown by FDG-PET/CT with 95%. However, the specificity was higher for SPECT (96% versus 27.3%) detecting SPN for this diameter size. The sensitivity for both tests were elevated and reached similar levels in identifying SPN with diameter of more than 1 cm (93% to 95.7% for SPECT and FDG-PET/CT), although both showed low specificity (33 % and 20%, respectively). None of the studies collected data on the impact of these tests on subsequent patient management compared to other conventional imaging techniques. The SPECT sensitivity (25% – 29%) for restaging of lymphoma patients was significantly lower than FDG-PET/CT (97% – 99%), although the differences in specificity of both tests were minimal (in

both cases around 100%). None found evidence about the efficiency of these imaging tests in patients with SPN or need restaging of lymphoma. FDG-PET/CT safety problems were related to the detection of accidental pathological findings, since FDG has shown no toxicity when used as a single dose only prescription without other drugs. SPECT harms were limited by toxicity symptoms (fatigue, headache, dry mouth, nausea and facial flushing) associated with radioisotope.

Limitations

Although there are differences in the diagnostic usefulness of these tests, the absence of direct comparison between the results of both techniques in patients participating in the same study, made it impossible to analyze the statistical significance of these differences between the parameters diagnostic accuracy of both tests. The identified evidence is limited to a small number of studies with small sample size with high risk of verification, reporting and selection bias.

Conclusions

In patients with CRC, FDG-PET/CT has a high sensitivity and specificity for tumor T staging, although the sensitivity of this test decreases with lymph node involvement (N stage) of these patients. These results could not be compared with those obtained by SPECT by the lack of studies involving these patients. For the identification of benign and malignant SPN with diameter less than 1cm, FDG-PET/CT sensitivity is higher than SPECT sensitivity, showing a lower specificity. The SPECT sensitivity for lymphoma patients restaging is clearly lower than FDG-PET/CT sensitivity and the differences for specificity of both techniques are minimal.

The FDG-PET/CT imaging as additional test in preoperative staging of metastatic CRC patients is cost-effective, although no evidence has been found on the SPECT efficiency for these patients. No evidence has been identified about efficiency of these imaging in patients with SPN or requiring lymphoma restaging. FDG-PET/CT safety problems are related to accidental pathological findings, since the FDG has shown no toxicity when used as a single dose only prescription without other drugs. SPECT safety is limited by toxicity symptoms (fatigue, headache, dry oral mucosa, facial flushing and nausea) associated to radioisotope. However, some caution is needed interpreting these results, hence the scarce evidence identified, the small sample size and the risk of bias associated with each of them. Most of included studies did not report about index conducted test or test used a suitable reference, and often the method for selecting patients is not clearly described.

Antecedentes

Descripción del problema de salud

El cáncer es uno de los problemas de salud más importantes en nuestra sociedad actual. En 2008, se registraron aproximadamente 12,7 millones de nuevos casos de muerte por cáncer a nivel mundial¹. El pronóstico de pacientes con cáncer está íntimamente relacionado con el diagnóstico precoz de la enfermedad y la determinación exacta de la estadificación del paciente en el momento del diagnóstico es una condición indispensable para planificar y llevar a cabo el tratamiento con éxito². La aplicación de la medicina nuclear en este campo permite la determinación precisa de la estadificación neoplásica de pacientes con cáncer colorrectal (CCR), linfoma o nódulo pulmonar solitario (NPS), entre otros tipos de cáncer.

El CCR ocupa el tercer lugar entre los tumores más frecuentemente diagnosticados a nivel mundial en hombres y el segundo lugar en mujeres, con alrededor de 1,2 millones de nuevos casos estimados de este tipo de cáncer en 2008¹. Se estima que la incidencia en España del cáncer colorrectal se sitúa en torno a los 22.000 casos nuevos por año en ambos sexos, con una tendencia al alza en varones (hasta el 0,5 %) desde 2001³. La mortalidad de este tipo de neoplasia es muy elevada, causando en España el 12 % de las defunciones por cáncer en hombres y el 15 % en mujeres, según los datos de 2006³. La detección precisa del estadio del tumor tiene una influencia significativa en la expectativa de vida del paciente. De hecho, la estrategia terapéutica se basa fundamentalmente en la presencia de afectación linfática o metástasis a distancia, de forma que la estadificación de la enfermedad determina el empleo de un tipo de tratamiento u otro.

El nódulo pulmonar solitario (NPS) se define como una imagen radiológica redondeada de mayor densidad que el tejido pulmonar que la rodea, menor de 3 cm de diámetro y que no se acompaña de adenopatías ni atelectasias. Es un diagnóstico de imagen que puede aparecer tanto en la radiografía simple de tórax como en la TC de tórax, cuello o abdomen⁴. Puede estar asociada a cáncer, tuberculosis, quistes u otras alteraciones pulmonares, de la pared torácica o pleura (Tabla 1). La prevalencia de enfermedad neoplásica en pacientes con NPS se sitúa entre el 33 y el 82 % con un aumento del riesgo en pacientes con nódulos de mayor tamaño⁵. En los últimos años se ha detectado un número creciente de nódulos pulmonares solitarios debido al uso de la TC como técnica de imagen para

la estadificación de pacientes con cáncer. El descubrimiento de NPS es frecuente en la práctica diaria, oscilando desde el 0,2 % en estudios iniciales que empleaban la radiografía torácica a más del 50 % en ensayos con TC a bajas dosis⁶⁻¹².

Tabla 1. Causas frecuentes de NPS	
Neoplásicas	Benignas
Carcinoma de pulmón	Granuloma (tuberculosis)
Metástasis solitaria	Tumores benignos (hamartomas, condroma)
Tumor carcinoide	Neumonía o absceso pulmonar
	Aspergiloma
	Nódulo reumatoide
	Malformación arterio-venosa

Fuente: Tan B, Flaherty K. The solitary pulmonary nodule. 2003;Disponible en: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1081257>¹³

Por otra parte, los linfomas constituyen aproximadamente el 5-6 % de todos los tumores malignos y son la quinta causa de cáncer en EE.UU.¹⁴. Se estima que el linfoma tipo Hodgkin fue responsable de 227 casos de muerte en España en 2008, frente a los 2.726 casos derivados del linfoma no Hodgkin¹. Los dos subtipos más frecuentes son el linfoma difuso de célula grande B y el linfoma folicular, de forma que suponen el 33 y el 22 %, respectivamente, de los casos diagnosticados de linfoma No Hodgkin¹⁵. Una vez que se establece el diagnóstico mediante biopsia, la correcta valoración de la extensión de la enfermedad es determinante tanto para la elección del tratamiento, como para orientar el pronóstico.

Opciones diagnósticas actuales

Pacientes con CCR

El diagnóstico de CCR normalmente se realiza mediante visualización endoscópica directa (durante la realización de una colonoscopia o sigmoidoscopia flexible) o bien mediante un estudio radiológico (enema baritado, TC o colonoscopia virtual). En la mayoría de los casos se obtiene una confirmación del diagnóstico con un estudio histológico de la biopsia obtenida. Una vez determinado el diagnóstico, y de forma preoperatoria, se lleva a cabo una evaluación minuciosa clínica e histológica del tumor, así como de su grado de invasión y diseminación. Las técnicas de imagen disponibles actualmente para la estadificación inicial del CCR metastásico son morfológicas e incluyen la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la ecografía endorrectal y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Aunque la TC permite obtener imágenes con alta resolución espacial para definir anatómicamente y diferenciar los tejidos con gran detalle, no proporciona información funcional y por tanto no puede discriminar de forma fiable entre células neoplásicas activas y cicatrices residuales derivadas de tratamientos previos. De hecho, puesto que esta técnica establece el diagnóstico fundamentalmente por la morfología y el tamaño de las lesiones, muestra limitaciones a la hora de diferenciar de forma fiable entre el aumento de tamaño de ganglios reactivos pequeños (< 1 cm) y los que sufren infiltración neoplásica¹⁶.

La ecografía transrectal es una prueba empleada para estudiar el cáncer rectal y tiene la capacidad de producir imágenes de alta resolución del tumor y su grado de invasión de la pared intestinal. Su utilidad radica en su capacidad de orientación sobre la presencia o ausencia de extensión local y, con ello, servir de guía en el empleo de radioterapia preoperatoria, aunque este procedimiento es relativamente invasivo.

La PET es una técnica de imagen que utiliza radioisótopos de vida corta (con una vida media que oscila entre los 2 y los 110 minutos) unidos a marcadores que indican los procesos bioquímicos anormales asociados a la enfermedad. El radiomarcador más utilizado para la PET es la deoxyglucosa marcada con fluor-18 (FDG) que actúa como un análogo de la glucosa e identifica los tejidos que muestran un aumento del transporte y metabolismo de este carbohidrato, como es el caso de los tejidos neoplásicos. El argumento de esta técnica es que los cambios bioquímicos derivados de la enfermedad normalmente preceden a los cambios en el tamaño o la estructura de un órgano o tejido en particular. Por ello, PET es capaz de identificar la presencia de cáncer antes que las técnicas de imagen convencionales (TC o RM). Sin embargo, la efectividad del PET como indicador pronóstico o como técnica de estadificación del CCR depende del tipo de tumor. En algunos subtipos de CCR con características histológicas de carcinoma mucinoso, esta técnica puede resultar falsamente negativa debido a la baja tasa metabólica inherente a estos tipos de tumores. Además, puede producir resultados falsos positivos en procesos inflamatorios agudos o crónicos y casos falsos negativos en personas que tienen niveles altos de glucemia derivados de una diabetes mal controlada. Las principales indicaciones de PET en pacientes con CCR son¹⁷:

- Estudio de una masa residual después del tratamiento
- Estudio de enfermedad metastásica aparentemente aislada.

Pacientes con NPS

Existe un amplio abanico de técnicas diagnósticas de imagen disponibles para evaluar a pacientes con NPS una vez diagnosticados de forma casual

en un estudio de imagen. Sin embargo, es importante remarcar que la precisión de estas técnicas tiende a disminuir a la vez que lo hace el diámetro del nódulo a detectar. Las pruebas diagnósticas varían desde aproximaciones por imagen no invasivas a la cirugía abierta.

La utilidad de la fibrobroncoscopia en el diagnóstico del NPS es variable según los datos recogidos en la literatura. La rentabilidad diagnóstica de esta prueba en lesiones periféricas menores de 2 cm oscila entre 10-50 % dependiendo de las características del nódulo, de los diferentes procedimientos endoscópicos para abordar la lesión y de la habilidad para conseguir muestras de calidad suficiente. El rendimiento de esta prueba se puede aumentar al utilizar la fluoroscopia y la TC como guías¹⁸.

La TC es muy sensible para detectar NPS, a los que puede identificar a partir de los 2 mm de diámetro, para establecer el patrón de calcificación e identificación de la benignidad y malignidad del nódulo de las características del nódulo, así como la presencia de nódulos adicionales y la existencia de tejido adiposo. La aplicación de esta técnica con contraste presenta una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 58 % para lesiones malignas. Sus desventajas incluyen la dosis de radiación importante de aproximadamente 7 mSv. Además, la TC en este tipo de pacientes puede determinar con menos precisión que la PET si hay compromiso de los ganglios linfáticos mediastínicos¹⁹⁻²¹.

La FDG-PET ha adquirido un papel principal en la evaluación de pacientes con NPS ya que muchos estudios han demostrado la rentabilidad diagnóstica de esta técnica en este campo. Sin embargo, la incapacidad para caracterizar de forma precisa ciertos tipos de lesiones como los adenocarcinomas de bajo grado o los tumores carcinoides son algunas de las limitaciones que presenta esta técnica. Otras limitaciones son la incapacidad de caracterizar nódulos < 1 cm de diámetro y que pueden dar resultados falsos positivos en pacientes con infecciones activas o enfermedades inflamatorias. Su sensibilidad para el diagnóstico de malignidad oscila entre el 80 y 100 %^{22,23}, aunque la especificidad es más variable y no alcanza de forma consistente valores tan altos²³.

Finalmente la cirugía (videotoracoscopia o toracotomía) se reserva para los pacientes con alto riesgo de malignidad, o aquellos pacientes con riesgo intermedio en los cuales no se puede precisar la naturaleza de la lesión.

Pacientes con linfoma

El diagnóstico por imagen de linfomas malignos permite determinar la fase clínica de la enfermedad en la presentación inicial y ayuda a evaluar la respuesta al tratamiento o la aparición de recurrencias, aunque es un ámbito en continuo cambio²⁴. El diagnóstico de extensión por imagen de

forma tradicional se ha basado en la detección de masas ganglionares o extraganglionares. La afectación de ganglios linfáticos suele venir determinada por la presencia de un aumento de tamaño ganglionar, aunque un aumento del número de ganglios pequeños puede considerarse sospechoso en determinadas circunstancias clínicas²⁵.

El empleo de la Rx torácica, se muestra bastante inferior al empleo de otras modalidades de imagen como la TC a cuerpo entero o la gammagrafía ósea con galio. Una de las pruebas de imagen fundamentales para la re-estadificación de pacientes con linfoma es la TC. Sin embargo, la sensibilidad de esta técnica está limitada para la detección de regiones de infiltración extranodales. Además, se han puesto de manifiesto otras limitaciones como la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo de la afectación tumoral de ganglios linfáticos sin alteraciones morfológicas, o la diferenciación entre el aumento de tamaño de ganglios linfáticos inflamatorios y malignos. Por último, la respuesta al tratamiento no puede evaluarse de una forma fidedigna por TC debido a la falta de características típicas radiográficas que permiten la diferenciación entre tejidos neoplásicos, fibróticos o necróticos, especialmente en el caso de masas persistentes^{26,27}.

Por estas razones, se han propuesto técnicas de imagen funcional como la 18-FDG-PET como una alternativa más precisa en la re-estadificación y seguimiento postratamiento de pacientes con linfoma^{28,29}. La 18-FDG-PET puede afectar al manejo posterior del paciente de una forma más precisa a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento y permite individualizar el tratamiento en base a la respuesta precoz del tumor al mismo³⁰. Sin embargo, la falta de información y la conocida baja resolución anatómica del PET representan sus mayores limitaciones en este campo.

Descripción de la tecnología

PET/TC

PET y TC son técnicas de imagen complementarias que, al combinarse, pueden maximizar las ventajas individuales de cada una de ellas y minimizar sus desventajas. La imagen funcional que proporciona la PET puede combinarse de forma precisa con la resolución espacial que proporcionan las imágenes obtenidas por TC usando un sistema de imágenes combinadas denominado FDG-PET/TC. Estos sistemas permiten analizar los resultados funcionales de PET y los resultados anatómicos de la TC y combinarlos en imágenes fusionadas, es decir,

consiguen información metabólica y morfológica al mismo tiempo. Otra ventaja adicional es que el componente TC de este sistema permite corregir las imágenes obtenidas por PET para atenuar los errores y mejorar la calidad de imagen de la PET y aumentar su tiempo de adquisición de las imágenes (aproximadamente 30 – 40 minutos). El primer prototipo de FDG-PET/TC fue diseñado por Townsend y Beyer comenzando a estar operativo a partir de 1998.

Varios estudios han mostrado que la FDG-PET/TC mejora la precisión en la estadificación tumoral frente al uso de cada una de estas técnicas por separado^{31,32}, permitiendo detectar pequeñas metástasis o incluso tumores primarios a distancia y, por tanto, desestimar pacientes que previamente se habían considerado candidatos para la cirugía por la información proporcionada de la TC³³. Esta tecnología está sujeta a rápidos cambios, y aunque la primera generación combinó los sistemas FDG-PET/TC usando escáneres de baja especificación para TC, los sistemas modernos utilizan TC multicorte de mayor rapidez y tan avanzados como los equipos de TC actualmente disponibles de forma aislada.

Uno de los inconvenientes de estos sistemas es que aunque la posibilidad de realizarlo a cuerpo entero permite aumentar la cobertura a un mayor número de órganos, la dosis de radiación de los pacientes es potencialmente mucho mayor a la de una TC convencional³⁴. Además, el equipo de profesionales que asisten a pacientes que se someten a este tipo de prueba diagnóstica puede recibir una dosis de radiación que puede pasar inadvertida. Por otra parte, aunque los niveles de radiactividad permanecen activos en el paciente después de la prueba, éstos se reducen rápidamente con el transcurso del tiempo (aproximadamente 110 minutos para el FDG). No obstante, las personas que entren en contacto con el paciente una vez que abandona el hospital se exponen a recibir una pequeña dosis de radiación. Se estima que el riesgo asociado de daño de estas dosis es bajo, pero se desconoce el efecto a largo plazo de la acumulación de estas pequeñas dosis.

En cuanto a sus indicaciones, en lo que concierne a pacientes con CCR, FDG-PET/TC está recomendada en los casos en los que la TC demuestre que el paciente puede tener metástasis extrahepáticas que podrían ser susceptibles de una nueva cirugía radical, en cuyo caso, un equipo multidisciplinar debería determinar si es adecuada la realización de una FDG-PET/TC de cuerpo entero³⁵. En este sentido, la *American College of Radiology* (ACR)³⁶ recomienda el empleo de FDG-PET/TC de cuerpo completo en los casos en los que el estudio previo del nódulo con TC de alta resolución no sea concluyente, aunque asegura que no existe un algoritmo de trabajo que sea aceptado de forma general. Para pacientes

con linfoma, aunque no hay indicaciones claramente definidas para el empleo de FDG-PET/TC, algunos estudios proponen que esta técnica podría tener un valor significativo a la hora de predecir la progresión de la enfermedad y la supervivencia de pacientes con linfoma que han recibido tratamiento³⁷, aunque existe controversia sobre el empleo de FDG-PET/TC puede mejorar los resultados de salud en este tipo de pacientes. En relación a la identificación de la benignidad y malignidad del NPS, FDG-PET/TC puede ayudar a distinguir entre ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos e identificar la invasión de la pared torácica o las estructuras mediastínicas, aunque el papel de esta técnica en el manejo del NPS aún no ha sido bien definido^{38,39}.

SPECT

La tomografía computarizada de emisión monofotónica (*single photon emission computed tomography*, SPECT) es una prueba de diagnóstico por imagen basada en técnicas moleculares que permiten la visualización, identificación de la benignidad y malignidad del nódulo y cuantificación de los procesos biológicos subcelulares⁴⁰. Para conseguirlo se inyecta en el paciente una molécula gamma-emisora (radioisótopo) que marcará un tejido corporal específico mediante la emisión directa de radiación gamma que puede ser cuantificable^{40,41}. Una vez concentrado el radioisótopo en el tejido, los rayos gamma se detectan mediante una gamma-cámara que adquiere múltiples imágenes 2D desde numerosos ángulos. Estas imágenes se reconstruyen electrónicamente utilizando un algoritmo topográfico que genera una base de datos 3D, con la que se consiguen las imágenes a lo largo de cualquier eje del cuerpo.

Yodo 131 El SPECT se puede utilizar tanto para exploración de todo el cuerpo como para la exploración de algún órgano o región específica. Muchos de los radioisótopos utilizados en SPECT son altamente específicos de determinadas enfermedades. Entre los más usados en SPECT se encuentran⁴²:

- Tecnecio⁹⁹ metayodobencilguanidina (MIBI), Tecnecio⁹⁹ marcado con polifosfonatos óseos,
- Depreótido marcado con Tecnecio⁹⁹
- Octeótrido marcado con Indio¹¹¹
- Citrato de Galio⁶⁷

Actualmente se están ampliando el número de aplicaciones, siendo utilizados además para la estadificación del cáncer de próstata (Indio 111 marcado con ProstaScint®), cáncer de pulmón (Tecnecio^{99m} metoxi isobutil isonitrilo, (MIBI)) o el cáncer de cabeza y cuello (Yodo¹²³,

L-3-[125I]iodo-alpha-methyl-tyrosine (IMT)), así como para el estudio diagnóstico de enfermedades cerebrales (Tecnecio 99m tetrofosmin)⁴³.

La exploración completa normalmente dura unos 15 – 20 minutos⁴⁰ o al menos, el tiempo total de realización debe ser menor a 30 – 45 minutos para minimizar los problemas de movilización del paciente⁴⁴. Este proceso se puede acelerar con el empleo de gamma-cámaras con varios cabezales que permiten la obtención de mayor número de proyecciones de forma simultánea⁴⁰. El número de proyecciones debería ser igual o mayor a 60 para cámaras de un solo cabezal y rotación de 360° y al menos de 30 en cámaras con rotación de 180°. En caso de imágenes de alta resolución se deben adquirir 120 proyecciones en rotación de 360° y 60 en las de 180°. En cuanto al tamaño de la matriz, para cámaras con un único cabezal será de 64 x 64, mientras que en cámaras con más de un cabezal se emplean matrices de 64 x 64 o de 128 x 128. Los datos pueden adquirirse utilizando un movimiento de rotación continuo de la cámara, intermitente o una técnica mixta, dependiendo del diseño de la misma y del tipo de estudio que se vaya a desarrollar⁴⁴.

Para la adquisición de una imagen óptima del cuerpo, los brazos del paciente deben estar elevados sobre la cabeza, si es capaz de tolerar esa posición, ya que si están colocados a ambos lados del torso pueden provocar la aparición de artefactos. En cambio, para la adquisición de imágenes óptimas de cabeza y cuello, los brazos deben colocarse a ambos lados del tronco del paciente. De la misma forma, los objetos metálicos deben ser retirados en la medida de lo posible.

Como con FDG-PET/TC, la rentabilidad diagnóstica del co-registro y los datos funcionales de la combinación SPECT/TC, con frecuencia aporta información complementaria y permite optimizar el diagnóstico⁴³. Con esta combinación, la dosis de radiación que recibe el paciente es una combinación de ambos procedimientos. La dosis efectiva varía en relación a los factores de adquisición de la imagen y puede oscilar entre los 2 – 80 mSV (0,2 – 8,0 rem)⁴⁴. En caso de pacientes pediátricos y adolescentes, la dosis de radiación del TC debe ser la apropiada para su tamaño, independientemente del protocolo empleado, porque la dosis de radiación que recibe el paciente aumenta significativamente con la disminución del área corporal del mismo⁴⁴.

En cuanto a la difusión del SPECT según su aplicación clínica, cabe destacar los siguientes aspectos:

- Aunque se ha planteado el papel de los equipos de SPECT en el campo oncológico, no se ha identificado documentación sobre el empleo de esta tecnología en la estadificación de pacientes con cáncer colorrectal⁴³.

- En el caso del estudio de NPS, se ha propuesto el empleo de la SPECT-TC usando agentes específicos tumorales y anticuerpos radio-marcados^{10,45}.
- En pacientes con linfoma, la SPECT con Ga⁶⁷-citrato es una técnica consolidada que añade ventajas sobre otras técnicas de imagen como la captación del radioisótopo como un indicador fiable de viabilidad, permitiendo diferenciar la enfermedad residual activa de los tejidos fibróticos secundarios al tratamiento^{46,47}.

En este contexto, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA) ha realizado este informe con el fin de localizar y sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad de la FDG-PET/TC frente a SPECT para la estadificación tumoral inicial de pacientes diagnosticados de CCR, la re-estadificación de pacientes con linfoma y la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo pulmonar solitario.

Objetivos

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta de Cartera de Servicios. El objetivo de la presente revisión sistemática es responder a las siguientes preguntas clínicas:

1. Para pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal, ¿cuál es la efectividad, seguridad y eficiencia de la FDG-PET/TC y SPECT para la estadificación preoperatoria precisa de la enfermedad?
2. Para pacientes con nódulo pulmonar solitario, ¿cuál es la efectividad, seguridad y eficiencia de la FDG-PET/TC y SPECT para identificar de forma precisa la benignidad o malignidad del nódulo?
3. Para pacientes diagnosticados de linfoma y sometidos a tratamiento, ¿cuál es la efectividad, seguridad y eficiencia de la FDG-PET/TC y SPECT para la re-estadificación precisa de pacientes tratados por la enfermedad?

Los objetivos principales de este estudio son determinar la efectividad, seguridad y eficiencia de la FDG-PET/TC y SPECT en las siguientes situaciones clínicas:

- Estadificación neoplásica preoperatoria de pacientes con cáncer colorrectal.
- Identificación de la benignidad y malignidad del nódulo de nódulo pulmonar solitario.
- Re-estadificación de pacientes con linfoma (Hodgkin y no Hodgkin).

Los objetivos secundarios son determinar el impacto de la información diagnóstica proporcionada por FDG-PET/TC y SPECT sobre las decisiones sobre el manejo del paciente, así como conocer los efectos adversos de estas técnicas en los casos en los que se recogieran en los estudios incluidos.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura, siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA^e. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane^f. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa. El método seguido para establecer el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones fue el descrito por GRADE^g.

Búsqueda

Se siguió un procedimiento de selección escalonado de estudios de acuerdo con la metodología utilizando estrategias de búsqueda estructuradas según el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados-Outcomes). El objetivo de estas búsquedas fue identificar los principales estudios relevantes relacionados con la eficacia, seguridad y eficiencia de la FDG-PET/TC y SPECT en la estadificación del cáncer colorrectal, identificación de la benignidad y malignidad del nódulo pulmonar solitario y re-estadificación de linfoma. Se llevó a cabo un intento, sin éxito, de localizar en una primera búsqueda estudios que compararan de forma directa los resultados en salud de ambas técnicas en un mismo grupo de pacientes. Posteriormente, en una segunda búsqueda, se planteó el diseño de estrategias de forma independiente para cada una de las técnicas en términos de efectividad, seguridad y eficiencia, de forma que se pudieran establecer comparaciones indirectas entre ambas. Inicialmente, se trataron de localizar y recuperar revisiones sistemáticas de la literatura, con o sin metanálisis, e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

^e Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-11.

^f Higgins JPT, Green S (ed.). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [Acceso Octubre 2012]. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>

^g Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet] 2008 [citado 12 Mar 2013];336:924-6. URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2335261&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Cuando no se localizaron estudios con esos diseños, se tomaron en cuenta los ensayos clínicos aleatorizados, preferentemente, y otra investigación primaria con otras metodologías menos potentes. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas el 5 de septiembre de 2013: Medline (Ovid), Embase y *Web of Science*. Las estrategias de búsqueda utilizadas en estas bases de datos se muestran en el Anexo 1.

Se consultaron otras fuentes de información: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination (CRD)*^h, *The Cochrane Library*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*ⁱ, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*^j y en la plataforma de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas (AUnETS)^k. Estos recursos de información fueron interrogados mediante lenguaje libre.

Además, en todas las listas de referencias de los estudios identificados y de las revisiones o metanálisis relevantes se buscaron de forma manual otros trabajos susceptibles de ser incluidos.

La búsqueda se limitó por idioma a los estudios publicados en inglés, francés, catalán y español, además de por tipo de estudio. Se excluyeron del presente trabajo las cartas al editor o los estudios de series de casos. Tampoco se incluyeron datos no publicados ni resúmenes de congresos.

Todas las referencias encontradas fueron importadas al programa informático Mendeley versión 1.8.3 donde se llevó a cabo una revisión de los títulos y/o resúmenes de las referencias obtenidas para establecer si estos trabajos en primer lugar incluían a pacientes con cáncer colorrectal, nódulo pulmonar solitario y linfoma ya tratado y, en segundo lugar, tenían como objetivo determinar la estadificación, la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo y la re-estadificación tumoral respectivamente mediante la realización de FDG-PET/TC y SPECT. Se eliminaron aquellas referencias duplicadas y se obtuvieron los artículos completos de los estudios que cumplían los requisitos o de aquellas referencias que carecían de datos suficientes en el título o en el resumen para tomar una decisión clara sobre su inclusión.

^h <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/SearchPage.asp>

ⁱ <http://guidance.nice.org.uk/>

^j <http://www.cadth.ca/en/products>

^k <http://aunets.isciii.es>

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

Se realizó una lectura a texto completo de todos los artículos seleccionados para decidir su inclusión en el presente estudio en función de unos criterios de inclusión/exclusión previamente establecidos.

Se incluyeron todas las revisiones sistemáticas (con y sin metanálisis), informes de evaluación de tecnologías sanitarias y estudios experimentales, comparativos o no, de tipo prospectivo (incluyendo series de pacientes consecutivas y no consecutivas) que cumplieran criterios predefinidos de inclusión. En el caso de pacientes con linfoma, se incluyeron también estudios con diseño retrospectivo debido a la ausencia de estudios prospectivos en este ámbito. Los criterios de inclusión utilizados durante la selección fueron:

- Población: se incluyeron los estudios sobre poblaciones de pacientes adultos que cumplieran las siguientes características:

Pacientes con CCR:

- Sospecha o diagnóstico confirmado de cáncer de colon o recto y en cualquier fase de la enfermedad, sin tratamiento previo a la realización de la prueba (tanto quirúrgico como quimio/ radioterápico). En los casos en los que las poblaciones de estudio eran mixtas, es decir, estaban formadas por pacientes tanto con tratamiento previo como sin él, se decidió incluir únicamente aquellos estudios en los que se analizaban los resultados obtenidos por ambos subgrupos de forma independiente y en los que era posible extraer, por tanto, resultados específicos del grupo de pacientes sin tratamiento previo.
- Indicación de estudio de extensión para determinar la estadificación preoperatoria del CCR de forma previa al tratamiento.

Pacientes con NPS:

- Sospecha o diagnóstico confirmado de nódulo pulmonar solitario.
- Indicación de estudio de extensión para caracterizar el NPS.

Pacientes con linfoma:

- Diagnóstico confirmado de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) que hubieran sido sometidos a tratamiento. En los estudios en los que las poblaciones de estudio eran mixtas, es decir, estaban formadas por pacientes tanto con tratamiento previo como sin él, se decidió

incluir únicamente aquellos estudios en los que se analizaban los resultados obtenidos por ambos subgrupos de forma independiente y en los que era posible extraer, por tanto, resultados suficientes y específicos del grupo de pacientes sometido a tratamiento previo.

- Indicación de estudio de extensión para determinar la re-estadificación de pacientes con linfoma después del tratamiento.
- Intervención: se incluyeron los estudios que tuvieran como objetivo determinar la eficacia de la FDG-PET/TC, con o sin contraste, y SPECT estuviese o no asociado a TC.
- Prueba de referencia: aunque se intentaron restringir los criterios de selección al análisis histopatológico de las muestras quirúrgicas, muy pocos estudios cumplían estos criterios por lo que se procedió a cambiar la estrategia inicial e incluir los estudios en los que la prueba utilizada para definir la fase de la enfermedad tumoral era el diagnóstico histológico de muestras (obtenidas por biopsia o intervención quirúrgica), los resultados de otras pruebas de imagen, y/o por el seguimiento postoperatorio, clínico o por imagen, con cualquier duración y frecuencia.
- Comparación: se incluyeron los estudios que comparaban los resultados de la FDG-PET/TC y SPECT frente a otras técnicas de imagen (ecografía, TC, RM y PET, bien de forma aislada o en combinación con otras técnicas).
- Resultados: se incluyeron los estudios en los que se proporcionaba suficiente información sobre la efectividad de la FDG-PET/TC y SPECT en términos de rentabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad o valores predictivos o medidas semicuantitativas de actividad metabólica SUV (unidad de medición de la captación del radiofármaco por gramo de tejido) y cambios en el plan terapéutico inicial del paciente. La seguridad se midió mediante el tipo y número de eventos adversos (incluyendo cómo fueron detectados y registrados) así como los posibles fallos técnicos de las pruebas.

Para los estudios en los que existiera alguna duda acerca de su inclusión, se contaba con la colaboración de un segundo revisor. Las discrepancias se resolvieron por consenso entre ambos investigadores. Los estudios que cumplieron estos criterios fueron analizados y evaluados posteriormente para extraer sus resultados y establecer su calidad metodológica.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- Resúmenes de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro o en modelos artificiales.
- Estudios retrospectivos (salvo en el caso de estudios sobre linfomas).
- Estudios con poblaciones pediátricas.
- Estudios que incluían únicamente pacientes con cáncer anal.
- Estudios en los que se emplease la FDG-PET de forma aislada, los estudios en los que se utilizaba otro tipo de radiotrazador distinto al FDG o en los que la FDG-PET/TC estaba destinada a establecer la estadificación secundaria de recurrencias o la respuesta al tratamiento, en el caso de pacientes con CCR, o la estadificación inicial en el caso de pacientes con linfoma.

Extracción de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados mediante formularios diseñados de forma específica para el tema de estudio por tres revisores independientes. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el tipo de diseño del estudio, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Las variables específicas incluyeron:

Datos sobre la población: número de pacientes y lesiones halladas, método de selección, edad media, diagnóstico previo de cáncer y técnica utilizada para el diagnóstico, criterios de exclusión y tratamiento previo.

Datos sobre la intervención:

- Para FDG-PET/TC: modalidad de imagen, fabricante, dosis de 18FDG, campo de estudio, posición del paciente, uso de contraste y tipo, estación de trabajo, método de interpretación de imágenes, criterios de identificación de la benignidad y malignidad del nódulo. Los parámetros técnicos recogidos fueron: colimación, kV y mAs, inclinación de la cámara, espesor de reconstrucción, tiempo de rotación y método de fusión de imagen (visual, por software o por hardware).
- Para la SPECT: modalidad de imagen, fabricante, actividad radiactiva de depreótido Tc^{99m}, campo de estudio, posición del paciente, uso de contraste y tipo, tiempo transcurrido entre

inyección y realización de SPECT, la toma de las imágenes así como la toma adicional de imágenes, número de pacientes sometidos a la prueba, método de interpretación de las imágenes y criterios para la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo de imágenes como patológicas o no.

- En cuanto a la prueba de referencia se recogieron datos sobre tipo de prueba y procedencia de las muestras.

Datos sobre los resultados: en los estudios en los que fue posible, se extrajeron los datos relacionados con la sensibilidad y especificidad y, en su defecto, los valores de falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos para calcular a partir de ellos los principales parámetros de exactitud relacionados con el análisis por paciente o el análisis por lesión y los intervalos de confianza correspondientes. En el caso de que el estudio incluyese poblaciones mixtas, estos datos fueron extraídos únicamente de los participantes que no habían sido sometidos a tratamiento previo a la realización del estudio. Además se extrajeron datos relacionados con los cambios en el plan terapéutico inicial de los pacientes motivados por la intervención diagnóstica y los relacionados con mortalidad, eventos adversos y fallos técnicos relacionados con las pruebas. Por último, se registraron los datos sobre costes, a partir de los estudios de coste-efectividad localizados.

Con estos datos se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características de los estudios y que se recogen en el Anexo 2.

Evaluación de la calidad metodológica

Se realizó una lectura y una síntesis cualitativa, valorando para ello la metodología empleada en la realización de los distintos estudios. Para ello se utilizó la herramienta de evaluación *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS 2)¹. Esta herramienta consta de cuatro dominios que abordan aspectos sobre el método de selección de pacientes, la prueba índice, la prueba de referencia utilizada y el flujo de pacientes durante el desarrollo del estudio y el intervalo de tiempo entre la prueba índice y la de referencia. Cada dominio se concreta en preguntas cerradas que guían el proceso de evolución y que valoran el riesgo de sesgo y la incertidumbre sobre su aplicabilidad en tres niveles (baja, alta o indeterminada).

¹ Recurso disponible en www.quadas.org

Para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas en la revisión se utilizó la herramienta AMSTAR⁴⁸ que consta de 11 preguntas cerradas con cuatro respuestas posibles (sí/no/no se puede responder/no aplicable) que evalúan la calidad de los criterios metodológicos relacionados con aspectos como la realización de una búsqueda amplia de la literatura, la inclusión de una lista de estudios incluidos y excluidos o la evaluación y documentación de la calidad científica de los estudios.

La calidad de la realización de la prueba FDG-PET/TC y SPECT se evaluó siguiendo las directrices de las guías de procedimiento recomendadas para este tipo de tecnología^{44,49}, el uso de la atenuación de la corrección de la imagen y el tiempo de captación del FDG. El gráfico que recoge la evaluación de la calidad de los estudios se hizo mediante el programa RevMan v.5.2.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Descripción y calidad de los artículos

Tal y como se refleja en la Figura 1, como resultado de la búsqueda descrita se obtuvo un total de 1.767 referencias relacionadas con la efectividad y seguridad de la FDG-PET/TC o SPECT en la estadificación de pacientes con cáncer colorrectal, nódulo pulmonar solitario o re-estadificación de linfoma. De ellos, 44 eran duplicados. De las 1.723 referencias restantes, en base al título y el resumen, 1.631 fueron excluidas por no estar relacionadas directamente con el objeto de estudio de la presente revisión. De los 92 estudios potencialmente relevantes y obtenidos a texto completo, 80 cumplieron criterios de exclusión (como el empleo de modalidades de imagen diferentes a la FDG-PET/TC y SPECT, el empleo de la PET de forma aislada y no en combinación con la TC, o la utilización de esta técnica en poblaciones pediátricas, entre otros motivos detallados en la Figura 1). Por tanto, se consideró la inclusión final en esta revisión de 12 estudios que analizaban la efectividad, seguridad y eficiencia de estas técnicas en la estadificación de pacientes con CCR (n=4), para la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo de NPS (n=4) y para la re-estadificación de pacientes con linfoma (n=4).

Efectividad de la FDG-PET/TC y SPECT en pacientes con cáncer colorrectal

Descripción y calidad de los artículos

No se identificaron estudios que comparasen de forma directa la efectividad, seguridad y eficiencia del FDG-PET/TC frente a SPECT en la estadificación preoperatoria de pacientes con CCR.

La búsqueda realizada de forma independiente para cada una de las tecnologías a evaluar identificó un total de cuatro estudios, incluyendo un informe de evaluación de tecnologías sanitarias¹⁷ y tres estudios prospectivos⁵⁰⁻⁵². Dos de los trabajos prospectivos, analizaron pacientes con CCR y uno pacientes con cáncer rectal. Sin embargo, no se

encontraron estudios que analizaran la efectividad y seguridad de la SPECT que cumplieran los criterios de inclusión previamente descritos para este tipo de pacientes. El número total de pacientes con CCR incluidos en estos estudios fue de 259.

A continuación se presentan los resultados extraídos de los cuatro estudios identificados en la búsqueda que analizan la efectividad, seguridad y eficiencia de la FDG-PET/TC para pacientes con CCR. La síntesis cuantitativa de los resultados no pudo llevarse a cabo por la ausencia de datos sobre los casos verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos.

Revisiones sistemáticas para pacientes con CCR con FDG-PET/TC

Brush *et al.* publicaron una revisión sistemática de la literatura¹⁷ que tuvo como objetivo evaluar la rentabilidad diagnóstica y el impacto terapéutico de la FDG-PET/TC para la estadificación preoperatoria, y neoplasia metastásica y recurrente de pacientes con CCR. Para ello llevó a cabo una búsqueda sistemática en las principales bases de datos incluyendo tanto ensayos clínicos como series de pacientes prospectivas y retrospectivas. Se realizó la extracción de los datos de los estudios incluidos por dos revisores de forma independiente y se evaluó la calidad metodológica de los mismos mediante la herramienta QUADAS. De los 30 estudios incluidos en esta revisión, sólo dos cumplieron los criterios de inclusión, ambos de origen japonés, uno de ellos retrospectivo y otro de diseño indeterminado. El número total de pacientes incluidos con cáncer colorrectal fue de 141 (un 73 % con cáncer rectal), siendo en su mayoría varones con una edad media de 60 y 61 años.

El equipo FDG-PET/TC utilizado en estos estudios fue *Siemens Medical Solutions* (Surrey, UK) y *GE Healthcare* (Fairfield, CT). Los pacientes debían estar en ayuno previo a la prueba durante al menos 6 horas. Ningún estudio utilizó contraste (Tabla 2) y el rango de FDG administrado osciló entre 370 y 555 mBq. Las imágenes fueron interpretadas sin conocer el resultado de la prueba de referencia (histopatología de muestras quirúrgicas) (Tabla 2).

Esta revisión se clasificó como de calidad alta (9 de 11 ítems) tras su evaluación mediante el cuestionario AMSTAR para revisiones sistemáticas y metanálisis. Las principales limitaciones metodológicas fueron la falta de consideración de la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones y la valoración de posibles sesgos de publicación.

Tabla 2. Características principales de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática¹⁷

Estudios incluidos (autor, año)		Tsunoda, 2008 ⁵³	Tateixhi, 2007 ⁵⁴
Población			
N (pacientes)		88	53
Sexo	Mujeres (%)	36 (40,9 %)	21 (39,6 %)
	Hombres (%)	52 (59,0 %)	32 (60,3 %)
Edad media en años (rango)		60,6 (23-89)	61 (27-79)
Localización de las lesiones (N, %)		-Colon (n = 37) -Recto (n = 51)	-Rectosigmoide (n = 6) -Recto superior (n = 26) -Recto inferior (n = 21)
Tratamiento previo		ND	ND
Indicación de FDG-PET/TC		Estadificación ganglionar preoperatoria de cáncer colorrectal	Estadificación preoperatoria de cáncer rectal
Intervención			
Prueba diagnóstica y equipo		FDG-PET/TC Discovery LS8 (GE HealthCare, Fairfield CT)	FDG-PET/TC <i>Biograph</i> (Siemens Health Care Diagnostics, Surrey, UK)
Ayuno		Al menos 6 horas	Al menos 6 horas
Actividad de 18-FDG		370 MBq	555 MBq
Tiempo entre inyección de radioisótopo y PET/TC (media, rango)		60 minutos	ND
Prueba de referencia		Histología de la lesión	Histología de la lesión
Uso de contraste		TC sin contraste	TC sin contraste
Intervención			
Cegamiento		Si	Si
Criterios de prueba positiva:		Captación anormal focal, forma y tamaño de las lesiones	Captación anormal focal, forma y tamaño de las lesiones
- Cualitativos		SUVmax	SUVmax
- Cuantitativos			

N: tamaño de la muestra; cm: centímetros; ND: No descrito; MBq: Megabequerelios.

Estudios prospectivos de pruebas diagnósticas para pacientes con CCR con FDG-PET/TC

Descripción del estudio realizado por Mainenti *et al.*

Un estudio desarrollado por Mainenti *et al.* en 2011 evaluó si FDG-PET/TC podía ser una técnica precisa en la determinación del estadio T de pacientes con CCR. Para ello incluyeron a 34 pacientes de forma consecutiva con CCR

confirmado mediante estudio histopatológico de lesiones obtenidas por colonoscopia. Se realizó FDG-PET/TC a todos ellos tras un ayuno de 6 horas, determinación de glucemia en sangre (*blood measurement test*, BMT) y administración de 370 MBq de 18-FDG. Las imágenes se interpretaron por dos pares de observadores de forma independiente y se determinó el estadio TNM según criterios morfológicos (lesiones polipoides, anulares, semilunares o planas) y de captación de contraste (valor estandarizado de captación máxima, SUV_{max}). La prueba de referencia utilizada para considerar el estadio neoplásico real fue el estudio histopatológico de las muestras obtenidas por cirugía.

Las características de este estudio y los resultados de la evaluación de la calidad metodológica se muestran en la Tabla 3 y Figura 1.

Descripción del estudio desarrollado por Cipe *et al.*

En 2013, Cipe *et al.* evaluaron de forma prospectiva el efecto de FDG-PET/TC, incluyendo la evaluación del estadio y el plan de manejo clínico de pacientes con CCR. Incluyeron 64 pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado por estudio histopatológico de CCR antes del tratamiento. Se excluyeron los pacientes en los que FDG-PET/TC no era realizado en la institución donde se hizo el estudio, aquellos con enfermedad recurrente o los que rechazaron participar. Estos pacientes fueron sometidos a FDG-PET/TC para determinar su estadio TNM después de una hora de la administración de FDG intravenoso, un ayuno de seis horas (excepto agua) y preparación intestinal no detallada. Todos los pacientes fueron sometidos también a otras técnicas de imagen como el TC multidetector y la RM que fueron utilizados como prueba de referencia para determinar el estadio real de la enfermedad. El tiempo medio transcurrido entre la realización de la FDG-PET/TC y las pruebas de imagen convencionales fue de 6 días (rango entre 1 y 12 días). Los casos en los que la captación de FDG era menor que la captación hepática fisiológica no se consideraron positivos. En el mediastino, la captación focal de la FDG tenía que ser mayor a la del resto del mediastino y tenía que corresponder a una estructura anatómica o haber sido observada en las pruebas de imagen realizadas previamente.

Las características de este estudio y los resultados de la evaluación de la calidad metodológica se muestran en la Tabla 3 y la Figura 1.

Principales resultados sobre efectividad para la FDG-PET/TC

En la revisión sistemática¹⁷ la FDG-PET/TC demostró, en un análisis por paciente, y con un valor de 1,5 para la SUV_{max} , una sensibilidad para la estadificación proximal ganglionar de 51 % (95 % IC 36 – 66 %) y una especificidad de 85 % (95 % IC 72 – 92 %). Con el mismo punto de corte

de SUV_{max} , la sensibilidad de este procedimiento para la estadificación distal ganglionar de pacientes con CCR fue de 62 % (95 % IC 30 – 86 %) y la especificidad de 92 % (95 % IC 94 – 96 %). Para la detección de lesiones según su tamaño (diámetro axial ganglionar máximo) y utilizando un punto de corte ≥ 10 mm, FDG-PET/TC mostró una sensibilidad de 30 % (95 % IC 19 – 44 %) y una especificidad de 95 % (95 % IC 90 – 97 %).

En el estudio de Mainenti³², FDG-PET/TC identificó y localizó de forma correcta 35 de los 37 adenocarcinomas diagnosticados. A la hora de determinar el estadio T, esta prueba identificó correctamente 33 de las 35 lesiones mostrando una precisión del 94,3 % (95 % IC 87 % – 100 %), siendo el estadio T2 identificado como T3 en las restantes dos lesiones. La localización de estas lesiones no identificadas fue el colon sigmoide y recto. Los valores de la SUV_{max} de las lesiones identificadas oscilaron entre 1,8 y 27gm/ml y entre 1,6 y 10,3 para los ganglios linfáticos con una captación focal aumentada del radioisótopo. Para la determinación el estado de afectación ganglionar, FDG-PET/TC identificó y localizó de forma correcta 27 de los 34 pacientes alcanzando una precisión del 74,4 % (95 % IC: 66 % – 93 %). La sensibilidad y especificidad de esta prueba calculadas a partir de los datos proporcionados por el estudio para la estadificación N de pacientes con CCR fueron del 75,0 % (95 % IC 47,4 % – 91,67 %) y el 83,3 % (95 % IC 57,73 % – 95,59 %), respectivamente. Los autores concluyeron que la FDG-PET/TC sin administración de contraste intravenoso puede ser una técnica precisa para identificar el tumor primario y definir su extensión local en pacientes con CCR.

La sensibilidad, especificidad y datos sobre la precisión diagnóstica de la FDG-PET/TC para pacientes con CCR mostrados por los estudios incluidos se muestran en la Tabla 4.

El estudio de Cipe *et al*⁵⁰ mostró que FDG-PET/TC identificó el tumor primario en los 64 pacientes incluidos. El estadio fue inferior al determinado por pruebas de imagen convencionales en 8 pacientes y superior en 6 pacientes. Todas las metástasis mediastínicas fueron falsos positivos. Las lesiones no identificadas mediante FDG-PET/TC estuvieron localizadas en el colon transverso y sigmoide. La sensibilidad y especificidad de la FDG-PET/TC en este estudio para determinar el estadio T fue del 95,7 % y 75,0 %, respectivamente, y del 52,3 % y el 85,0 % para determinar el estadio N. Los valores de precisión para la detección de los estadios T y N fueron del 90,4 % y 63,9 % respectivamente. No se indicaron los intervalos de confianza para estos resultados. Los resultados de los estudios de imagen con FDG-PET/TC modificaron el estadio preoperatorio de 14 pacientes (21,9 %) en comparación con los resultados de las pruebas de imagen convencionales, y

modificaron la estrategia terapéutica inicial en dos pacientes (3,2 %). Los autores de este estudio concluyeron que PET/TC podría jugar un papel importante en la estadificación inicial del cáncer rectal y proporcionar una clasificación TNM precisa en este tipo de pacientes.

La sensibilidad, especificidad y datos sobre la precisión diagnóstica de la FDG-PET/TC para pacientes con CCR mostrados por los estudios incluidos se muestran en la Tabla 4.

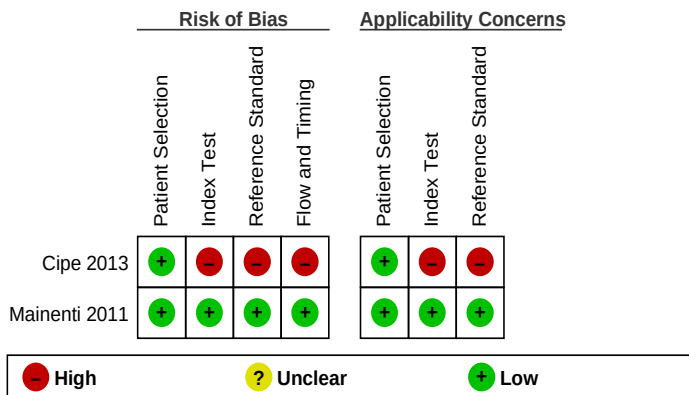
Tabla 3. Características de los estudios prospectivos sobre pacientes con CCR			
Estudios incluidos (autor, año)		Mainenti, 2011 ⁵²	Cipe, 2013 ⁵⁰
Población			
n pacientes		34	64
	n mujeres	14	44
	n hombres	20	24
n lesiones		37 adenocarcinomas	ND
Método de selección		Consecutivos	Consecutivos
Edad media		63 años (29 – 81)	59 años (18 – 85)
Diagnóstico previo y técnica		Estudio histopatológico de muestras obtenidas por colonoscopia	Si, estudio histopatológico (procedencia ND)
Criterios de exclusión		Rechazo a participar	Rechazo a participar, FDG-PET/TC no realizado en esa institución o enfermedad recurrente
Tratamiento previo		Pacientes con cáncer rectal (n = 3): radioquimioterapia neoadyuvante. Después de la realización de FDG-PET/TC	Ninguno
Intervención			
Modalidad de imagen		Dual	ND
Fabricante		Discovery-LS, GE-Medical-Systems, Milwaukee, USA)	Siemens medical solutions, Knoxville, TN
Actividad de 18FDG		370 MBq	ND
Campo de estudio		Base del cráneo a porción superior de muslos	ND
Posición del paciente		ND	ND
Uso de contraste y tipo		Sin contraste	No. Preparación intestinal.
Estación de trabajo		Xeleris, GE Medical System	ND
Interpretación de imágenes		Antes de la cirugía, dos parejas de evaluadores experimentados	Antes de la cirugía, un especialista en medicina molecular

Tabla 3. Características de los estudios prospectivos sobre pacientes con CCR (continuación)

Estudios incluidos (autor, año)	Mainenti, 2011 ⁵²	Cipe, 2013 ⁵⁰
Intervención		
Criterios de identificación de la benignidad y malignidad del nódulo lesiones	Captación focal de FDG morfológica o metabólicamente anormal en comparación con tejidos circundantes	Captación focal de FDG mayor en comparación con tejidos circundantes
Colimación, kV y mAs	4x5 mm, 140 kv, 80 mAs	ND
Inclinación	6	ND
Espesor de reconstrucción	4,5 mm	ND
Tiempo de rotación	0,5 s	ND
Prueba de referencia		
Tipo	Estudio histopatológico y hallazgos operatorios	TC <i>multidetector</i> y RM
Procedencia de las muestras	muestras quirúrgicas	ND

N: tamaño de la muestra; cm: centímetros; ND: no descrito; MBq: megabequerelios; SUVmax: valor de captación estandarizado máximo; FDG: fluorodeoxiglucosa; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; s: segundos; mm: milímetros.

Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane* de estudios en pacientes con CCR



* *Risk of bias*: riesgo de sesgo; *Applicability Concerns*: preocupación sobre la aplicabilidad; *Patient selection*: selección de pacientes; *Index test*: prueba índice; *Reference Standard*: prueba de referencia; *Flow and Timing*: flujo (de pacientes) y tiempos. *High*: alto riesgo de sesgo; *Unclear*: riesgo de sesgo indeterminado; *Low*: bajo riesgo de sesgo.

Tabla 4. Principales resultados de FDG-PET/TC en pacientes con CCR

Autor y año	Sensibilidad (95 % IC)		Especificidad (95 % IC)	VPP (95 % IC)	VPN (IC 95%)	CPP* (95 % IC)	CPN* (95 % IC)
REVISIÓN SISTEMÁTICA							
Brush ¹⁷	Estadio T	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Estadio N(I)	51 % (36 – 66)	85 % (72 – 92)	ND	ND	ND	ND
ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS							
Cipe, 2013 ⁵⁰	Estadio T	95,7 % (ND)	75,0 % (ND)	91,8 % (ND)	85,7 % (ND)	ND	ND
	Estadio N	52,3 % (ND)	85,0 % (ND)	88,0 % (ND)	47,3 % (ND)	ND	ND
Mainenti, 2011 ⁵²	Estadio T	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Estadio N	75,0 %* (47,4 – 91,6)	83,3 %* (57,7 – 95,5)	80,0 %* (51,3 – 94,6)	78,9 %* (53,9 – 93,0)	4,5* (1,5 – 13,1)	0,30* (0,1 – 0,7)

*: Datos calculados por los autores de la presente revisión; ND: No descrito y sin posibilidad de cálculo.

(I) Para la estadificación ganglionar proximal y según un punto de corte de SUVmax de 1,5 gm/dl.

VPP: valores predictivos positivos, VPN: valores predictivos negativos, CPP: cociente de probabilidad positivo, CPN: cociente de probabilidad negativo.

PACIENTES CON CÁNCER RECTAL

Descripción del estudio realizado por Ivanov *et al.*

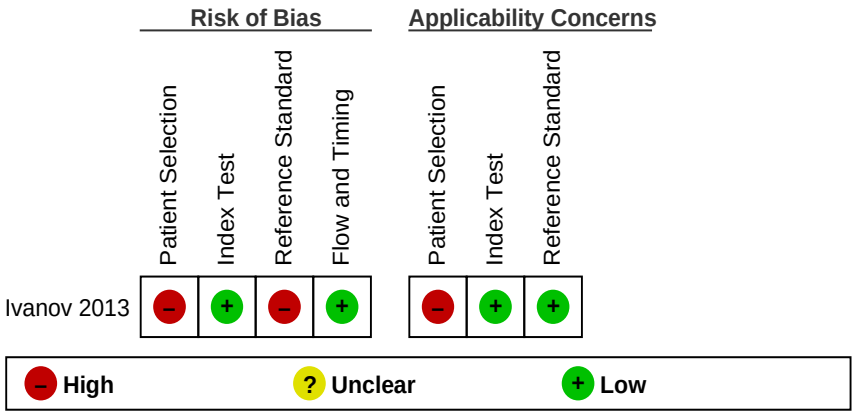
En 2013, un estudio desarrollado por Ivanov *et al.*⁵¹ analizó la importancia de FDG-PET/TC en la estadificación del cáncer rectal. Analizó a 20 pacientes de forma prospectiva que no hubieran sido sometidos a tratamiento en los tres meses previos, fueran menores de 70 años y sin comorbilidades. Se excluyeron a los pacientes que habían sido sometidos a cirugía en los 3 meses previos antes de la realización de FDG-PET/TC o quimioterapia o radioterapia en los últimos 6 meses. Todos los pacientes fueron sometidos a FDG-PET/TC después de 120 minutos de la administración de FDG y después de dos horas desde la administración de contraste oral. La prueba de referencia considerada para determinar el estadio real de la enfermedad fue el estudio histopatológico de las lesiones.

Las características de este estudio y los resultados de la evaluación de la calidad metodológica se muestran en la Tabla 5 y Figura 2.

Tabla 5. Características de los estudios prospectivos sobre pacientes con cáncer rectal

Estudios incluidos		Ivanov 2013 ⁵¹
Población		
n pacientes		20
	n mujeres	10
	n hombres	10
n lesiones		ND
Método de selección		consecutivo
Edad media		62,89 años
Diagnóstico previo y técnica		Si, estudio histopatológico de muestras tomadas por endoscopia y biopsia
Criterios de exclusión		Cirugía en los tres meses previos, mayores de 70 años y sin comorbilidad
Tratamiento previo		NI (probable por los criterios de inclusión)
Intervención		
Modalidad de imagen		ND
Fabricante		ND
Actividad de 18 FDG		ND
Campo de estudio		Desde la base del cráneo a la región proximal del fémur
Posición del paciente		ND
Uso de contraste y tipo		Sí, oral (7,5 ml dos horas antes de la intervención)
Estación de trabajo		ND
Interpretación de imágenes		ND
Criterios de identificación de la benignidad y malignidad del nódulo lesiones		ND
Colimación, kV y mAs		ND
Inclinación		ND
Espesor de reconstrucción		ND
Tiempo de rotación		ND
Prueba de referencia		
Tipo		Estudio Histopatológico
Procedencia de las muestras		Muestras quirúrgicas
N: tamaño de la muestra; cm: centímetros; ND: no descrito; MBq: megabequerelios; SUVmax: valor de captación estandarizado máximo; FDG: fluorodeoxiglucosa.		

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane* de estudios en pacientes con cáncer rectal



* Risk of bias: riesgo de sesgo; Applicability Concerns: preocupación sobre la aplicabilidad; Patient selection: selección de pacientes; Index test: prueba índice; Reference Standard: prueba de referencia; Flow and Timing: flujo (de pacientes) y tiempos. High: alto riesgo de sesgo; Unclear: riesgo de sesgo indeterminado; Low: bajo riesgo de sesgo.

Principales resultados sobre efectividad

El valor medio de SUV_{max} de los ganglios linfáticos detectados fue de 5,7 gm/ml y del 26,0 gm/ml para tumores primarios.

La sensibilidad de la FDG-PET/TC para determinar el estadio N de pacientes con cáncer rectal fue del 86,7 %. Los ganglios linfáticos con avidez por el FDG estuvieron localizados en la región presacra, perirrectal e inguinal (Tabla 6).

Los cambios inducidos en el plan terapéutico inicial por esta prueba afectaron al 58,8 % de los pacientes.

Los autores concluyeron que FDG-PET/TC podría jugar un papel importante en la estadificación inicial del cáncer rectal y proporcionar una clasificación TNM precisa.

Tabla 6. Principales resultados de los estudios diagnósticos con FDG-PET/TC en pacientes con cáncer rectal*						
Autor y año	Sensibilidad (95 % IC)	Especificidad (95 % IC)	VPP (95 % IC)	VPN (95 % IC)	CP+* (95 % IC)	CP-* (95 % IC)
Ivanov, 2013 ⁵¹	86,7 % (IC ND)	ND	ND	ND	ND	ND

* Datos proporcionados por el estudio; ND: no descrito y sin posibilidad de cálculo.

Estudios prospectivos de pruebas diagnósticas para pacientes con CCR con SPECT

No se encontraron estudios que analizaran la efectividad de la SPECT y cumplieran los criterios de inclusión previamente descritos para este tipo de pacientes.

Efectividad de la FDG-PET/TC y SPECT en la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo pulmonar solitario

Descripción y calidad de los artículos

No se identificaron estudios que comparasen de forma directa la efectividad, seguridad y eficiencia de FDG-PET/TC frente a SPECT en la estadificación preoperatoria de pacientes con NPS. La búsqueda realizada de forma independiente para cada una de las tecnologías a evaluar identificó un total de cuatro estudios, un informe de evaluación de tecnologías sanitarias¹⁷ y tres estudios prospectivos⁵⁰⁻⁵². Todos ellos evaluaron los resultados de la FDG-PET/TC en este tipo de pacientes, sin embargo, no se encontraron estudios para la SPECT que cumplieran los criterios de inclusión previamente descritos para pacientes con NPS.

A continuación se presentan los resultados extraídos de los cuatro estudios identificados en la búsqueda que analizan la efectividad, seguridad y eficiencia de la FDG-PET/TC para identificar de forma precisa la benignidad o malignidad del nódulo.

Revisiones sistemáticas sobre SPECT para pacientes con NPS

Cronin *et al.*⁵⁵ publicaron una revisión sistemática con meta-análisis cuyo objetivo fue estimar la validez diagnóstica de la TC y la RM con contraste, FDG-PET y SPECT con depreótido marcado con Tc^{99m} en el NPS. Para ello, realizaron una búsqueda bibliográfica en la base referencial Medline y una revisión secundaria de referencias con restricción temporal de artículos publicados entre enero de 1990 y diciembre de 2005. Se seleccionaron estudios que cumpliesen todos los siguientes criterios de inclusión:

- Estudios en los que se desarrollara alguna de las siguientes técnicas diagnósticas: TC, RM, FDG-PET o SPECT con depreótido marcado con Tc^{99m}, para la identificación de la benignidad y malignidad del

nódulo y evaluación de nódulos pulmonares solitarios y para la diferenciación entre nódulos pulmonares benignos y malignos.

- Estudios en los que los resultados de la prueba diagnóstica de imagen estuviesen comparados con muestras histológicas como *gold estándar* (obtenidas por resección quirúrgica, percutánea o biopsia).
- Estudios en los que se obtuvieran resultados en más del 50 % de la población a estudio.
- Estudios en los que los resultados estuviesen descritos con suficiente detalle como para reconstruir las tablas de datos (es decir, verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos).
- Estudios en los que el tamaño mínimo de muestra fuese de 10 pacientes.
- Estudios en los que se estableciesen criterios diagnósticos para identificar los resultados patológicos.

Finalmente analizaron 44 artículos, de los cuales 7 eran estudios sobre el empleo de SPECT con depreótido marcado con Tc^{99m} en el diagnóstico del NPS⁵⁶⁻⁶².

Según la herramienta AMSTAR para evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas, se trató de un artículo con una calidad alta. Se realizó sobre un tema claramente definido, con especificación de objetivo, criterios de inclusión y posibles resultados.

La Tabla 7 muestra las características principales de los estudios incluidos en esta revisión.

Estudios prospectivos sobre SPECT para pacientes con NPS

Se incluyeron en la presente revisión 2 estudios^{63,64} de pruebas diagnósticas para NPS con SPECT correspondientes a estudios fase III según Sackett⁶⁵ realizados de forma prospectiva.

El objetivo de ambos fue valorar la validez diagnóstica de la SPECT con depreótido marcado con Tc^{99m} para la diferenciación y evaluación de los nódulos pulmonares solitarios, comparada con el estudio histopatológico de la lesión como prueba de referencia.

El tamaño muestral de la población osciló entre 111 – 118 (una lesión por paciente) y los criterios de inclusión de la misma fueron en ambos estudios: sospecha de nódulo pulmonar solitario, menor o igual a 3 cm de diámetro, descubierto en una prueba radiológica de tórax y/o TC. Tan sólo uno de los estudios⁶⁴ estableció como criterio de selección de pacientes una edad superior a 18 años y como criterios de exclusión la existencia previa de diagnóstico de cáncer de pulmón o la posibilidad de que el NPS se tratase de metástasis. Sin embargo, Spanu *et al.*⁶³ incluyeron en su estudio

pacientes que habían sido intervenidos previamente de un carcinoma primario extrapulmonar (27,93 % de la población).

En ambos estudios se realizó una SPECT de tórax con depreótido marcado con Tc^{99m} , con una actividad radiactiva media de 660 MBq⁶⁴ y 740 MBq⁶³. Tras la inyección del contraste, el tiempo medio transcurrido hasta la realización de la SPECT fue de 20 min para el estudio de Spanu *et al.*⁶³, presentando una media de 33 min y un rango que osciló entre los 20-65 min en el de Naalsund *et al.*⁶⁴. Para la adquisición de imágenes, ambos estudios emplearon un amplio campo de visión rectangular con una gamma-cámara de doble cabeza equipada con colimadores paralelos de alta resolución^{63,64} o de ultra-alta resolución⁶⁴. La ventana energética establecida osciló entre +/- 10 %⁶³ y 15 %⁶⁴, con 140 MKeV y uso de una matriz de 64 x 64 en ambos casos.

Tabla 7. Características principales de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión			
Estudios incluidos		Spanu, 2006 ⁶³	Naalsund, 2006 ⁶⁴
Población			
N (pacientes)		111	118
Sexo	Mujeres (%)	41 (34,7 %)	32 (26 %)
	Hombres (%)	77 (65,3 %)	91 (73 %)
Edad media en años (rango)		71,6 (36-82)	61,7 (18-90)
Criterio de selección		NPS sin calcificación ≤3 cm	NPS ≤3 cm
Localización de las lesiones (N, %)		ND	- Lóbulo pulmonar superior: 63 (53,4 %) - Lóbulo pulmonar inferior: 42 (35,6 %) - Otra localización: 7 (11 %)
Diagnóstico previo de cáncer		31 pacientes (27,93 %) - 15 cáncer de mama (13,5 %) - 5 cáncer de colon (4,5 %) - 3 cáncer de riñón (2,7 %) - 2 cáncer de endometrio (1,8 %) - 1 cáncer de próstata (0,9 %) - 1 cáncer de vejiga (0,9 %)	Ninguno.
Tratamiento previo		ND	Ninguno
Intervención			
Prueba diagnóstica		SPECT	SPECT
Radioisótopo utilizado		Tc^{99m} con 740 MBq	Tc^{99m} con 660 MBq
Tiempo entre inyección de radioisótopo y SPECT (media, rango)		20 minutos	33 minutos (20 – 65)
Prueba de referencia		Histología de la lesión	Histología de la lesión
N: tamaño de la muestra; NPS: Nódulo pulmonar solitario; cm: centímetros; ND: No descrito; MBq: Megabequerelios.			

En ambos estudios, la interpretación de las imágenes de SPECT y la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo de las lesiones malignas se realizó mediante la acumulación anormal de Tc^{99m} en el área correspondiente al nódulo descrito previamente con TC. En ambos estudios se utilizó como “*gold standard*” la histología de las lesiones, pero sólo uno de ellos⁶³ especificó el método de obtención de las mismas siendo por toracotomía en el 57,7 % de su muestra, por broncoscopio en el 32,4 % y por biopsia guiada con TC en el 7,2 %. En la Tabla 8 se describen con detalle las características principales de los estudios de pruebas diagnósticas de nódulo pulmonar solitario con SPECT.

Además de información sobre la validez diagnóstica de la SPECT para el diagnóstico del nódulo pulmonar solitario, el estudio de Naalsund *et al*⁶⁴ ofreció información de las implicaciones clínicas que el resultado de esta prueba podía tener. Para ello ofreció diferentes estrategias de tratamiento en función a los resultados de la SPECT según el tamaño del nódulo, agrupando a la población de NPS en 2 grupos: menores o iguales a 1,5 centímetros de diámetro y mayores a 1,5 centímetros.

Principales resultados sobre efectividad

Los autores de la revisión sistemática⁵⁵ obtuvieron una sensibilidad acumulada para SPECT de 95 % (95 % IC 78 – 85 %); valor predictivo positivo de 90 % (95 % IC 83 – 97 %); valor predictivo negativo de 91 % (95 % IC 0,84 – 0,98); OR de 84,5 (95 % IC 34,28 – 134,73) y un área bajo la curva ROC de 0,94 (95 % IC 0,83 – 0,98). Los estudios presentaron gran heterogeneidad con valores de las pruebas Q, I^2 , posibilidad de sesgo de publicación y grados de libertad de 470,5; < 0,01; 99 y 6, respectivamente. Con estos resultados, los autores concluyeron que la prueba diagnóstica SPECT con depreótido marcado con Tc^{99m} es precisa en el diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares benignos y malignos.

Según los resultados recogidos de los estudios prospectivos, los parámetros de rentabilidad diagnóstica de SPECT en la identificación de la benignidad y malignidad del NPS fueron:

- Sensibilidad: con valores entre 89,04 % y 91,67 %.
- Especificidad: valores entre 66,67 % y 88,89 %.
- Valores predictivos: positivo (VPP) entre 81,25 % y 96,25 % y negativo (VPN) entre 66,67 % y 78,95 %.

- Cocientes de probabilidad:
 - o Positivo (CP+) entre 2,67 y 8,25 ofreciendo datos de fuerte evidencia diagnóstica para detectar e identificar nódulos pulmonares solitarios.
 - o Negativo (CP-) entre 0,09 y 0,2 proporcionando también alta evidencia diagnóstica para descartar la enfermedad.

Tabla 8. Principales resultados de los estudios diagnósticos con SPECT en pacientes con NPS

Autor y año		Sensibilidad (95 % IC)	Especificidad (95 % IC)	VPP (95 % IC)	VPN (95 % IC)	CP+* (95 % IC)	CP-* (95 % IC)
Spanu 2006 ⁶³		91,7 % (83,1 – 96,3)	88,9 % (69,7 – 97,1)	96,2 % (88,7 – 99)	77,4 % (58,5 – 89,7)	8,2 (2,83 – 24)	0,09 (0,05 – 0,2)
Naalsund 2006 ⁶⁴	Todos NPS	89,0 % (79 – 94,8)	66,7 % (50,9 – 79,6)	81,2 % (70,6 – 88,8)	78,9 % (62,2 – 89,9)	2,7 (1,7 – 4,1)	0,2 (0,1 – 0,3)
	NPS > 1,5 cm	93,0 % (83 – 98)	33,0 % (15 – 57)	ND	ND	ND	ND
	NPS ≤ 1,5 cm	75,0 % (48 – 93)	96,0 % (79 – 100)	ND	ND	ND	ND

* Datos calculados por los autores de la presente revisión; ND: No descrito y sin posibilidad de cálculo.

En relación a las implicaciones clínicas del resultado de la SPECT sobre el nódulo pulmonar solitario, Naalsund *et al.*⁶⁴ describieron que cuando el NPS era menor o igual a 1,5 cm y el resultado de la SPECT era positivo, la lesión se resecaba quirúrgicamente. En cambio, con el mismo tamaño pero resultado negativo de la SPECT, la estrategia era conservadora con observación de la lesión y consideración sobre la realización de otras pruebas diagnósticas. Para NPS mayores a 1,5 cm con SPECT positiva, la actitud consistía en realizar pruebas diagnósticas invasivas o resección quirúrgica, mientras que si la SPECT resultaba negativa se aconsejaba actitud conservadora (“ver y observar”).

Estudios prospectivos sobre FDG-PET/TC para pacientes con NPS

Sólo se identificó un documento que cumpliera los criterios de inclusión para el diagnóstico de NPS con PET/TC⁶⁶. Dicho trabajo correspondió a un estudio prospectivo de pruebas diagnósticas correspondiente a estudios fase III según Sackett⁶⁵.

El objetivo del mismo fue evaluar los beneficios de la 18- FDG-PET/TC en la identificación de la benignidad y malignidad de los nódulos pulmonares solitarios, comparándolos con los de la histología de la lesión como “gold standard”. El tamaño muestral de la población fue de 124 pacientes (una lesión por paciente) y los criterios de selección se basaron en la

presencia de una única lesión, no calcificada, sin presencia de síntomas broncogénicos específicos y cuyo diagnóstico histológico prequirúrgico mediante biopsia guiada con TC o toracoscopia videoasistida no fuese posible. Para reclutar a su población, se seleccionaron de forma prospectiva voluntarios participantes en el Programa de Prevención de Cáncer Pulmonar Primario (Italia) a los que se les diagnosticó un nódulo pulmonar solitario mediante TC de tórax. Además del NPS, estos pacientes debían presentar resultados normales en espirometría, no tener historia clínica previa de patología pulmonar y haber tenido una exposición durante al menos 5 años a polvo inorgánico o haber sido fumadores durante al menos 10 años. Junto a este grupo también se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer previo en los que se identificó una lesión pulmonar durante la realización de una TC de cuerpo entero. De esta forma, el 78 % de la muestra (97 pacientes) del estudio de Divisi *et al.*⁶⁶ estuvo formada por pacientes participantes en el Programa de Prevención y el 22 % restante (27 pacientes) por pacientes con diagnóstico de cáncer previo. El 26 % de la población estudiada fueron mujeres y el 73 % hombres, todos ellos con edad media de 56 años y un rango de 40 – 72 años. Para el diagnóstico del NPS se realizó una PECT/TC de tórax empleando como contraste 18F-FDG en dosis de 400 MBq. Tras la inyección del contraste, el tiempo medio transcurrido hasta la realización de la PECT/TC fue de al menos 1 hora. Antes de comenzar el procedimiento se controlaba la glucemia del paciente debiendo mantenerse en valores inferiores a 140 ng/mL para evitar falsos positivos. Para la adquisición de imágenes, se colocaba al paciente en decúbito supino y se le aplicaba primero un protocolo diagnóstico de TC con contraste intravenoso, caracterizado por una intensidad que oscilaba entre 80 – 120 mA, una potencia de 140 kV, un tiempo de rotación del tubo de 0,5 segundos y un grosor de corte de 5mm. A continuación se realizaba la PET con 3 ó 5 emisiones por posición de la cama dependiendo de lo que el paciente pudiese aguantar con los brazos colocados sobre su cabeza.

Para la interpretación de las imágenes de PET, los valores de la escala visual de captación de 18F-FDG considerados fueron:

- 1: sin hallazgos patológicos.
- 2: hallazgos indeterminados.
- 3: probable hallazgo patológico.
- 4: hallazgo patológico definido.

El punto de corte SUVmax para malignidad empleado fue de 2,5. Para las imágenes de TC, los valores de corte considerados benignos fueron 1, 2 ó 3, mientras que 4 y 5 fueron malignos. Los valores de esta escala fueron:

- 1: sin sospecha de malignidad (tejido blando, con márgenes bien definidos, calcificado, menor de 10 mm).
- 2: baja sospecha de malignidad.
- 3: sospecha intermedia.
- 4: sospecha de malignidad moderadamente alta.
- 5: alta sospecha de malignidad (atenuación, lobulado, especulado, pobremente definido, mayor de 10 mm).

Como “*gold standard*”, Divisi *et al.*⁶⁶ emplearon la histología de las lesiones. Para ello obtuvieron las muestras por intervención quirúrgica en todos los pacientes. El 52,5 % de ellos a través de lobectomía, el 39,5 % con resección en cuña y el 8 % mediante neumectomía con capitonaje.

Los resultados fueron analizados dividiendo a la población de estudio en dos grupos, dependiendo del tamaño del nódulo.

- Grupo A: 57 pacientes (46 % de la población) con diámetro del NPS entre 0,5 y 0,99 cm.
- Grupo B: 67 pacientes (54 % de la población) con diámetro del NPS entre 1 y 1,5 cm.

En cuanto a la calidad de estos artículos y según los criterios de la herramienta QUADAS, los artículos de pruebas diagnósticas para identificación de la benignidad y malignidad del NPS fueron clasificados de calidad alta, tanto para los estudios con SPECT^{63,64} como para aquellos en los que se empleó PET/TC⁶⁶, sin riesgo de presentar sesgos que pudiesen ocasionar una sobreestimación de los resultados. En la Figura 3 se muestra la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas de nódulo pulmonar solitario, en ambos casos, según la Colaboración Cochrane.

Principales resultados sobre efectividad

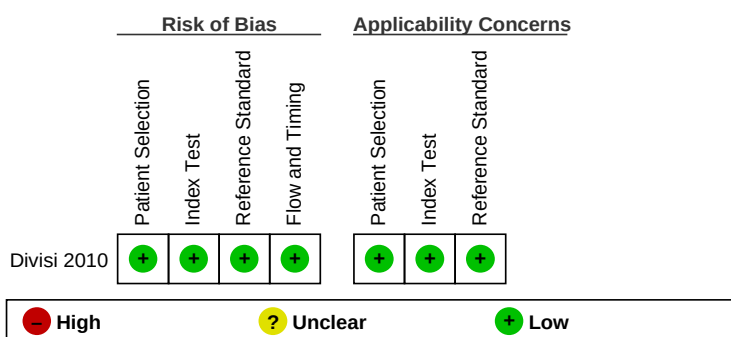
El estudio de Divisi *et al.*⁶⁶ no ofreció resultados globales sobre la validez diagnóstica de la FDG-PET/TC en la identificación de la benignidad y malignidad del NPS, sino los valores obtenidos para cada grupo según el tamaño del nódulo. Estos fueron:

- Sensibilidad: 95,6 % en Grupo A y 95,7 % en Grupo B.
- Especificidad: 27,3% para el A y 20 % para el B.

- Valores predictivos: el VPP para los Grupos A y B fue de 84,6 % y 73,8 %, mientras que el negativo resultó de 60 % y 66,7 % respectivamente.
- Cocientes de probabilidad:
 - o positivo (CP+) de 1,3 en Grupo A y de 1,2 en el B.
 - o negativo (CP-) fue de 0,2 para ambos grupos.

En la Tabla 9 se muestran estos resultados junto a sus intervalos de confianza.

Figura 3. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane para estudios de pruebas diagnósticas en pacientes con NPS con PECT/TC



* *Risk of bias*: riesgo de sesgo; *Applicability Concerns*: preocupación sobre la aplicabilidad; *Patient selection*: selección de pacientes; *Index test*: prueba índice; *Reference Standard*: prueba de referencia; *Flow and Timing*: flujo (de pacientes) y tiempos. *High*: alto riesgo de sesgo; *Unclear*: riesgo de sesgo indeterminado; *Low*: bajo riesgo de sesgo.

Tabla 9. Principales resultados del estudio prospectivo de diagnóstico con PECT/TC ⁶⁶						
Grupo según tamaño del NPS	Sensibilidad (95 % IC)	Especificidad (95 % IC)	VPP (95 % IC)	VPN (95 % IC)	CP+* (95 % IC)	CP-* (95 % IC)
Grupo A 0,5 – 0,99 cm	95,6 % (84 – 99,2)	27,3 % (7,3 – 60,7)	84,6 % (71,4 – 92,7)	60 % (17,04 – 92,7)	1,32 (0,9 – 1,9)	0,2 (0,03 – 0,8)
Grupo B 1 – 1,5 cm	95,7 % (84,7 – 99,3)	20 % (6,1 – 44,3)	73,8 % (60,7 – 83,8)	66,7 % (24,1 – 94)	1,2 (0,95 – 1,5)	0,2 (0,04-1,07)

* Datos calculados por los autores de la presente revisión.

Efectividad de la FDG-PET/TC y SPECT en pacientes con linfoma

Descripción y calidad de los artículos

No se encontraron estudios que comparasen de forma directa la efectividad y seguridad de la FDG-PET/TC y SPECT en pacientes con linfoma.

La búsqueda realizada de forma independiente para cada una de las tecnologías a evaluar, identificó un total de cuatro estudios retrospectivos. Estos, tenían como objetivo analizar el valor de la FDG-PET/TC^{67,68} y SPECT^{69,70} frente a otras pruebas de imagen en poblaciones de pacientes mixtas con diagnóstico de LH y LNH para la re-estadificación de su enfermedad después de haber sido sometidos a tratamiento.

A continuación se presentan los resultados extraídos de los cuatro estudios que analizan la efectividad, seguridad y eficiencia de la FDG-PET/TC (n = 2) y SPECT (n = 2) para pacientes con linfoma.

Estudios retrospectivos sobre FDG-PET/TC para pacientes con linfoma

Se incluyeron dos artículos^{67,68} que evaluaron el valor diagnóstico de la técnica híbrida FDG-PET/TC con 18-FDG, en relación a cada una de las pruebas diagnósticas por separado, y en relación a una prueba de referencia, para la re-estadificación de pacientes con linfoma. Un total de 65 pacientes fueron evaluados de forma retrospectiva.

Descripción del estudio realizado por La Fougere *et al.*⁶⁷

El estudio de La Fougere *et al.*⁶⁷ de 2006 tenía como objetivo comparar el valor diagnóstico de FDG-PET/TC híbrido con PET y TC por separado en dos cohortes diferentes de pacientes con linfoma maligno (Tabla 10). El examen FDG-PET/TC fue realizado con un intervalo entre pruebas de 5 y 246 días, (media de 77 ± 69 días), tras finalizar la quimioterapia y al menos 4 semanas después de terminar la radioterapia. La FDG-PET/TC se realizó mediante el sistema *Philips Gemini* FDG-PET/TC (Philips, Hamburgo, Alemania), que combina un escáner PET con ortosilicato de Gadolinio (GSO) de anillo completo y un escáner TC helicoidal de doble corte. Para realizar la PET, los pacientes tenían que estar en ayunas de al menos 6 horas y tener unas cifras de glucemia por debajo de 120 mg/dl. Se les administró 200 MBq de FDG intravenoso, 20 mg de furosemida para acelerar la eliminación renal y 20 mg de bromuro de butilescopolamina

para disminuir la captación intestinal. La prueba se realizó en dirección caudo-craneal en modo 3D con una matriz 144 x 144, 60 minutos tras la administración de FDG. Se obtuvieron 12 posiciones de cama (campo de visión 155 mm) con un tiempo de adquisición de 3 min/posición de cama. Se empleó el resultado de la TC para llevar a cabo la corrección de la atenuación de las imágenes obtenidas por la PET. Como parte de la FDG-PET/TC y tras la adquisición de los datos del PET se realizó un TC con contraste a dosis diagnósticas de contraste yodado (Ultravist 300, Shering, Berlín, Alemania) a nivel de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Para el análisis de imagen las lesiones fueron agrupadas en 7 regiones predefinidas por paciente, que incluían región cervical, torácica (mediastino y axila), región abdominal y pélvica, médula ósea, región extranodular y bazo. Para la interpretación de los resultados de la TC se consideró patológico un ganglio linfático mayor de 1,0 cm junto a una captación anormal de contraste o ausencia de degeneración grasa hiliar. El valor de captación estandarizada máxima (SUV_{max}) de 2,0 se consideró como corte para definir una región como patológica. Los hallazgos no fueron validados mediante estudio histológico. Se utilizó como prueba de referencia la suma de exámenes de seguimiento durante al menos 6 meses, incluyendo RM, TC, PET, FDG-PET/TC o ecografía. Según los criterios de la herramienta QUADAS, este estudio mostró alto riesgo de sesgo en aspectos relacionados con la descripción de la prueba índice o el flujo de pacientes y la utilización de una prueba de referencia adecuada (Figura 4).

Descripción del estudio realizado por Freudenberg *et al.*

El objetivo del estudio de Freudenberg *et al.*⁶⁸ de 2004 fue determinar el beneficio del co-registro de los datos de FDG-PET y TC en la re-estadificación de pacientes con linfomas (Tabla 10). En este estudio se incluyeron 27 pacientes, 16 hombres y 11 mujeres, con una edad media de 46 años (rango 19 – 70), con linfoma de Hodgkin en 9 casos y linfoma no Hodgkin en 18 pacientes. El escáner híbrido se realizó mediante un sistema que incluye un TC helicoidal de doble corte y un tomógrafo de anillo completo (*Siemens Medical Solution, Hoffman Estates, IL*). Se administró 360 ± 20 MBq de GDF 1 hora antes de la realización del PET. Para la corrección de la atenuación se usaron las imágenes TC. La duración total máxima del examen fue de 40 minutos. Las imágenes de TC se adquirieron con 130 mAs, 130 kV, un ancho de corte de 5 mm y un avance de mesa de 8 mm por rotación. Se utilizó contraste IV y oral para todos los pacientes. Las imágenes fueron revisadas retrospectivamente por pares con cegamiento para otras modalidades de imágenes. Mediante TC se consideraron ganglios patológicos aquellos de tamaño superior a 1 cm en todas las regiones salvo

los de la cadena inguinal que se consideraron patológicos con diámetro que debían ser $> 1,5$ cm. Las imágenes obtenidas por PET fueron evaluadas según la captación focal aumentada del radiotrazador, determinándose el valor máximo de captación estandarizada (SUV). Se consideró criterio de malignidad una $SUV \geq 2,5$. Se analizaron las regiones ganglionares cervical, supraclavicular, paratraqueal, mediastínica, hiliar, axilar, celiaca, para-aórtica, mesentérica, iliaca e inguinal, clasificadas en cuatro grupos anatómicos: cabeza y cuello, tórax, abdomen y pelvis. Así mismo analizaron zonas extraganglionares. Si una zona extraganglionar tenía también ganglios positivos se puntuó con un 1. Los autores definieron su prueba de referencia como la suma de seguimiento clínico de al menos 12 meses y otras modalidades de imagen como TC y/o PET, ecografía y /o biopsia (siete lesiones fueron verificadas histológicamente), debido a que no se pudieron evaluar todas las lesiones mediante el análisis histológico. Según los criterios de la herramienta QUADAS, este estudio mostró alto riesgo de sesgo en aspectos relacionados con la descripción detallada del flujo de pacientes y la utilización de una prueba de referencia adecuada (Figura 4).

Principales resultados sobre efectividad para la FDG-PET/TC

El estudio de La Fougere *et al*⁶⁷ de 2006, incluyó un total de 100 pacientes consecutivos con linfoma intermedio o de alto grado confirmado por biopsia. A 50 de estos pacientes se les realizó un FDG-PET/TC con FDG y medio de contraste, 38 con LNH y 12 con LH. Doce de estos pacientes fueron evaluados para estadificación inicial y 38 para re-estadificación postratamiento. Los otros 50 fueron sometidos a PET y TC de forma separada, por lo cual no han sido considerados para nuestro estudio. Tampoco se han incluido en este estudio los 12 pacientes evaluados para estadificación inicial.

Treinta y ocho pacientes fueron estudiados mediante la técnica híbrida FDG-PET/TC para re-estadificación de linfoma. Se realizó un análisis por regiones sobre 266 zonas. Mediante esta técnica se caracterizaron de forma correcta 73 regiones. Se detectaron 2 falsos negativos y 1 falso positivo. La mayoría de las lesiones extranodales consideradas como falsos positivos con PET, fueron descartadas con FDG-PET/TC.

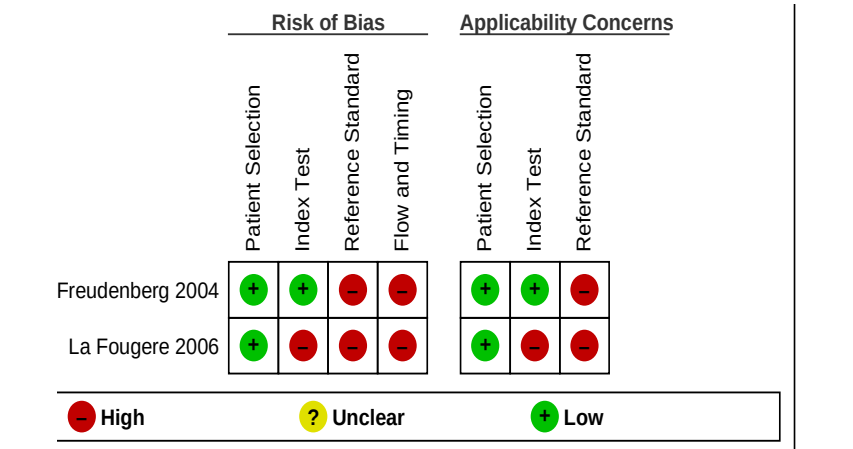
Freudenberg *et al*⁶⁸ 2004 incluyeron 27 pacientes y 135 regiones linfoides. Catorce de esos pacientes fueron diagnosticados de linfoma recurrente. Detectaron 86 ganglios positivos en 23 de 135 regiones ganglionares. En dos pacientes se encontró afectación extraganglionar. El análisis de la validez diagnóstica se realizó en base a pacientes y en base a regiones estudiadas. La Tabla 11 muestra los resultados sobre rentabilidad diagnóstica mostrados por FDG-PET/TC en estos estudios.

Tabla 10. Características de los estudios incluidos sobre la efectividad de FDG-PET/TC en pacientes con linfoma

	La Fougere, 2006	Freudenberg, 2004
Diseño	Retrospectivo	Retrospectivo
POBLACIÓN		
n pacientes	50 (38 para re-estadificación)	27
n mujeres	10	11
n hombres	40	16
Método de selección	Consecutivo	
Criterios de inclusión	LNH o LH intermedio o de alto grado	
Edad media	29 – 70 años	46 (19 – 70)
Diagnóstico previo de cáncer y técnica	Confirmación previa por Biopsia	
PRUEBA INDICE		
Modalidad de imagen	PET/TC (glucemia < 120mg/dl; 6 horas ayuno)	PET/TC
Fabricante	Philips Gemini PET/CT system (Philips, Hamburg/Germany)//	Siemens Medical Solutions, Hoffman Estates, IL
Actividad de 18FDG	200 MBq IV	360 ± 20 MBq
Campo de estudio	Base de cráneo hasta raíz del muslo	
Posición del paciente	Decúbito supino	Decúbito supino
Uso de contraste y tipo	120 ml IV contraste yodado (Ultravist 300, Shering, Berlín, Alemania) tras adquisición de datos del PET	IV y oral
Otros tratamientos	Furosemida 20 mg y butilscolamina bromuro 20 mg	ND
Interpretación de imágenes	Dos observadores cegados	Dos observadores cegados
Criterios de identificación de la benignidad y malignidad del nódulo	Ganglios linfoides > 1,0cms con captación anormal de contraste o ausencia de degeneración grasa hilar	Ganglios linfáticos > 1,0 cm en todas las regiones salvo en zona inguinal > 1,5 cms (CT) Aumento de captación focal (PET) determinada por SUV ≥ 2,5
PRUEBA INDICE: PARAMETROS FISICOS		
Colimación, kV y mAs	140 kV, 20 mAs	130 kV, 130 mAs
Espesor de corte		5 mm
Intervalo de reconstrucción		5 m/posición de cama 5 – 8 posiciones de cama
Escáner emisión PET		Modo 3D
Avance de la mesa		8 mm/rotación
PRUEBA DE REFERENCIA		
Tipo	Suma de seguimiento de exámenes al menos de 6 meses, incluyendo RM, TC, PET, FDG-PET/TC, ECO	Suma de imagen (TC y/o PET, ECO, otras modelos de imagen, biopsia) y datos de seguimiento clínico al menos 12 meses

N: tamaño de la muestra; cm: centímetros; ND: no descrito; MBq: megabequerelios; SUVmax: valor de captación estandarizado máximo; FDG: fluorodeoxiglucosa; TC: tomografía Computarizada; RM: resonancia magnética;s:segundos; mm: milímetros; 3D: 3 dimensiones; TC: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; IV: intravenoso.

Figura 4. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane para estudios de pruebas diagnósticas para la re-estadificación de pacientes con linfoma mediante FDG-PET/TC



* Risk of bias: riesgo de sesgo; Applicability Concerns: preocupación sobre la aplicabilidad; Patient selection: selección de pacientes; Index test: prueba índice; Reference Standard: prueba de referencia; Flow and Timing: flujo (de pacientes) y tiempos. High: alto riesgo de sesgo; Unclear: riesgo de sesgo indeterminado; Low: bajo riesgo de sesgo.

Tabla 11. Principales resultados de los estudios para re-estadificación de linfomas mediante FDG-PET/TC

Autor y año		Sensibilidad 95 % IC	Especificidad 95 % IC	VPP 95 % IC	VPN 95 % IC	CPP 95 % IC	CPN 95 % IC
La Fougere, 2006 ⁶⁷	Análisis por lesiones	97,3 % (89,8 – 99,5)	99,4 % (96,6 – 99,9)	98,6 % (91,6 – 99,9)*	98,9 % (95,8 – 99,8)*	185,9 (26,3 – 1.313,5)*	0,03 (0,01 – 0,11)*
	Análisis por pacientes	96 % (IC ND)	99 % (IC ND)	96 % (IC ND)	99 % (IC ND)	ND	ND

* Datos calculados por los autores de esta revisión.
VPP= valor predictivo positivo; VPN= valor predictivo negativo; CPP= cociente de probabilidad positivo;
CPN= cociente de probabilidad negativo.

Estudios retrospectivos sobre SPECT para pacientes con linfoma

Se han incluido dos artículos que estudian la relevancia clínica del SPECT en pacientes con diferentes tipos de linfoma^{67,69}. Las principales características de estos estudios se muestran en la Tabla 12.

El estudio de Van den Bossche *et al*⁶⁷ 2002 comparó SPECT con Ga⁶⁷ a altas dosis y PET con FDG para la re-estadificación y el seguimiento del tratamiento de pacientes con linfoma, frente a una prueba de referencia

consistente en imágenes morfológicas de radiografía simple y TC de tórax, abdomen, pelvis y tumor primario y un seguimiento a largo plazo. Los autores de este estudio realizaron una búsqueda en bases de datos de SPECT y PET de la División de Medicina Nuclear del *University Hospital Ghent* (Bélgica). El intervalo de tiempo entre las dos pruebas fue de 2 semanas. En todos los pacientes se compararon los resultados obtenidos por la SPECT y la PET con los resultados obtenidos por la prueba de referencia durante un seguimiento de al menos 12 meses tras la SPECT y la PET. La realización de la SPECT de cuerpo completo se realizó entre 48 y 72 horas tras la administración IV de 296 – 370 MBq de citrato de Ga⁶⁷, con una gamma-cámara de doble cabezal, con un amplio campo de visión, equipada con colimadores de energía media. En este estudio⁷⁰ se identificaron 16 pacientes, de los cuales, 10 fueron hombres y 6 mujeres, con una edad media de 43 años (16 – 64). Diez pacientes presentaron linfoma de Hodgkin y 6 linfoma no Hodgkin. Estos pacientes fueron evaluados durante un periodo de 27 meses, con un rango entre 12 y 34 meses. A dos pacientes se les realizó la prueba de imagen dos veces. En cuanto a su calidad metodológica, este estudio se ha clasificado de baja calidad, con alto riesgo de sesgo y con una baja aplicabilidad. En la Figura 5 se muestra la evaluación del riesgo de sesgo de este estudio según la Colaboración Cochrane.

El objetivo del trabajo de Delcambre *et al*⁶⁹ de 2000 fue evaluar el impacto clínico de la gammagrafía con Ga⁶⁷ antes y después del tratamiento en pacientes con linfoma, sobre todo, linfoma Hodgkin, en comparación con pruebas de imagen convencionales. Analizaron si la gammagrafía con Ga⁶⁷ podría cambiar el estadio clínico pretratamiento de la enfermedad y la capacidad de esta prueba de imagen para predecir a largo plazo el resultado de los pacientes con o sin anomalías radiológicas. Este estudio incluyó un total de 62 pacientes, 52 con LH y 10 con LNH. De ellos, 39 hombres y 23 mujeres. Los pacientes fueron incluidos en tres grupos, en función de cuándo habían sido sometidos a la prueba de imagen con Ga⁶⁷. Un primer grupo de 20 pacientes fueron estudiados antes del tratamiento, 18 pacientes fueron sometidos al SPECT antes y después de recibir terapia y 24 pacientes sólo tenían las imágenes después de haber sido tratados. La gammagrafía se realizó después de la administración intravenosa de 185 – 220 MBq de citrato de Ga⁶⁷. Para limitar la actividad intestinal se realizó una preparación previa con 30g/día de lactulosa. Las imágenes planares se obtuvieron entre 2 y 6 días tras la inyección del contraste. Las imágenes se adquirieron a una velocidad de 10 cm/min. La SPECT se realizó siempre 2 días tras la inyección de galio. Se definió la captación tumoral de galio como una actividad difusa o focal en lugares incompatibles con la actividad normal. Se consideró mediastino grande la

presencia de una masa con un ancho $\geq 0,35$ del diámetro torácico en T6. Las localizaciones evaluadas incluyeron ganglios cervicales, supraclaviculares, axilares, mediastínicos y/o hiliares, abdominales, pélvicos e inguinales, así como la implicación de pulmones, hígado y huesos. Se utilizó la radiografía simple de tórax, TC de tórax, abdomen y pelvis, ecografía abdominal, linfografía, biopsia de médula ósea y RM y gammagrafía ósea como pruebas de referencia. De un total de 62 pacientes incluidos, 42 fueron sometidos a la prueba diagnóstica tras el tratamiento, por lo cual, son los pacientes considerados en la presente revisión. La clasificación de la calidad metodológica de este estudio fue baja, con alto riesgo de sesgo y una baja aplicabilidad de sus resultados. En la Figura 5 se muestra la evaluación del riesgo de sesgo de este estudio según la Colaboración Cochrane.

Tabla 12. Características de los estudios incluidos sobre la efectividad de SPECT en pacientes con linfoma		
	Delcambre, 2000 ⁶⁹	Van Den Bossche, 2002 ⁶⁷
Diseño	Retrospectivo	Retrospectivo
n pacientes	62	16
n mujeres	ND	10
n hombres	ND	6
Criterios de inclusión	ND	Pacientes con linfoma que habían sufrido una gammagrafía y un PET para re-estadificación y seguimiento de tratamiento en un intervalo de 2 semanas
Edad media	ND	43 (16 - 64 años)
Tratamiento previo	Radioterapia y/o quimioterapia	ND
PRUEBA INDICE		
Modalidad de imagen	SPECT	SPECT
Uso de contraste y tipo	CITRATO Ga IV 185-220 MBq	Ga-citrato IV, 296 – 370 MBq
Interpretación de imágenes	Consumo de Ga por tumor (Cualquier actividad focal o difusa en lugares incompatibles con actividad normal)	ND
Criterios de identificación de la benignidad y malignidad del nódulo lesiones	mediastino grande: presencia de masa mediastínica de $\geq 0,35$ del diámetro torácico a T6	
Picos de energía	93,184,300 keV	ND
Rotación	360°	ND
Matriz	64 x 64	ND
Proyecciones	60	ND
Adquisición	3,5 – 8 x 10e6 contajes/estudio	ND

Tabla 12. Características de los estudios incluidos sobre la efectividad de SPECT en pacientes con linfoma (continuación)

	Delcambre, 2000 ⁶⁹	Van Den Bossche, 2002 ⁶⁷
Diseño	Retrospectivo	Retrospectivo
PRUEBA DE REFERENCIA		
Tipo	Clínica, Rx simple de tórax, TC tórax y abdomen/pelvis, eco abdominal, linfografía, biopsia de MO, RM y gammagrafía ósea	Hallazgos clínicos repetidos, radiografías simples y TC de tórax, abdomen, pelvis y tumor primario, obtenidas durante un seguimiento de al menos 12 meses después de la realización de Ga y PET
Procedencia de las muestras	Ganglios cervicales, supraclaviculares, axilares e inguinales, hiliares y mediastínicos, pulmón, hígado, nódulos linfáticos abdominales y pélvicos e implicación ósea	ND

N: tamaño de la muestra; cm: centímetros; ND: no descrito; MBq: megabequerelios; SUVmax: valor de captación estandarizado máximo; FDG: fluorodeoxiglucosa; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; s: segundos; mm: milímetros; 3D: 3 dimensiones; TC: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; MBq: megabequerelios; IV: intravenoso. SPECT: tomografía computarizada por emisión simple de fotones; MO: médula ósea.

Figura 5. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane para estudios de pruebas diagnósticas para la re-estadificación de linfomas con SPECT

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Delcambre 2000	?	+	-	-	+	+	-
Van Den Bossche 2002	-	-	-	-	+	-	-

High
 Unclear
 Low

* *Risk of bias*: riesgo de sesgo; *Applicability Concerns*: preocupación sobre la aplicabilidad; *Patient selection*: selección de pacientes; *Index test*: prueba índice; *Reference Standard*: prueba de referencia; *Flow and Timing*: flujo (de pacientes) y tiempos. *High*: alto riesgo de sesgo; *Unclear*: riesgo de sesgo indeterminado; *Low*: bajo riesgo de sesgo

Principales resultados sobre efectividad para la SPECT

En el estudio de Van den Bossche *et al*⁷⁰ 2002, los resultados de la SPECT fueron concordantes con la prueba de referencia en 13 pacientes, de los cuales uno fue positivo para ambas (VP) y 12 fueron negativos (VN). En el primer caso, se realizo una segunda SPECT a los tres meses tras recibir tratamiento sin encontrar hallazgos patológicos. No se detectó ningún FP y 3 pacientes con enfermedad residual presentaron una prueba SPECT sin hallazgos patológicos (FN).

En el estudio de Delcambre *et al*⁶⁹ de 2000, la SPECT y las pruebas de imagen convencionales fueron concordantes en 20 pacientes, 11 de los cuales no mostraron lesiones patológicas (VN) mientras que en 9 pacientes ambas pruebas fueron patológicas (VP). Los resultados fueron discordantes en 22 pacientes, en los que las pruebas convencionales fueron patológicas y la SPECT fue negativa (FN). La Tabla 13 recoge los resultados de estos estudios sobre la rentabilidad diagnóstica del SPECT.

Tabla 13. Principales resultados de los estudios para la re-estadificación de linfomas mediante SPECT						
Autor y año	Sensibilidad 95 % IC	Especificidad 95 % IC	VPP 95 % IC	VPN 95 % IC	CPP 95 % IC	CPN 95 % IC
Van Den Bossche, 2002 ⁷⁰	25,00 % (0,013 – 0,78)	100,00 % (0,70 – 0,99)	100,00 % (0,055 – 0,89)	80,00 % (0,51 – 0,95)	*	0,75 (0,43 – 1,32)
Delcambre, 2002 ⁶⁹	29,03 % (14,89 – 48,24)	100,00 % (67,85 – 99,16)	100,00 % (62,88 – 98,97)	33,33 % (18,55 – 51,90)	*	0,71 (0,57 – 0,89)
Datos calculados por los autores de esta revisión. VPP= valor predictivo positivo; VPN= valor predictivo negativo; CPP= cociente de probabilidad positivo ; CPN= cociente de probabilidad negativo						
* Sin posibilidad de cálculo al ser el valor de FP= 0.						

Riesgos y seguridad

Ninguno de los once estudios incluidos en esta revisión midió los niveles de radiación o los efectos adversos registrados o daños derivados del uso de FDG-PET/TC o SPECT en pacientes con **cáncer colorrectal**. No obstante, la revisión sistemática incluida¹⁷ recogió los datos de dos informes de evaluación públicos de la institución *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)* en los que se concluyó que no hay evidencia que sugiera que la FDG sea tóxica cuando se usa como única prescripción a dosis única y sin otros fármacos. El estudio llevado a cabo por Cipe *et al.*⁵⁰, la FDG-PET/TC identificó hallazgos accidentales en 6 pacientes (9,4 %) en comparación con los estudios de imagen convencional, aunque no aportó datos sobre la localización o relevancia clínica de estas lesiones.

En cuanto a la seguridad de la SPECT en pacientes con nódulo pulmonar solitario, tan sólo un estudio⁶⁴ notificó la existencia de complicaciones derivadas de la realización de SPECT como prueba diagnóstica para la identificación de la benignidad y malignidad del **NPS** y todas ellas fueron consecuencia de la administración intravenosa del radioisótopo. Las complicaciones registradas fueron las siguientes:

- Astenia (2 pacientes, 1,7 %).
- Cefalea (1 paciente, 0,85 %).
- Sequedad de mucosa oral (1 paciente, 0,85 %).
- Náuseas (1 paciente, 0,85 %).
- Rubefacción facial (1 paciente, 0,85 %).

El estudio incluido en esta revisión que analizaba la efectividad de la FDG-PET/TC como prueba diagnóstica de los NPS, no ofreció datos sobre la aparición de complicaciones o efectos secundarios a la realización de la prueba.

En cuanto a pacientes con **linfoma**, ninguno de los estudios incluidos analizó los riesgos derivados del empleo de FDG-PET/TC y SPECT en este tipo de pacientes.

Aspectos económicos

PET/TC

Coste por unidad

Tal y como recoge uno de los documentos incluidos¹⁷, varios estudios han mostrado que el coste de un equipo de FDG-PET/TC en Reino Unido oscila entre las 750 y las 1000 libras por prueba (entre unos 870 y 1.160 euros aproximadamente). Otro dato ampliamente demostrado es que la duración de una prueba con FDG-PET/TC oscila entre los 20 y los 40 minutos con un coste de equipo entre dos a tres veces superior al de la TC.

Evaluación económica

Tan sólo uno de los estudios incluidos realizó una evaluación de la FDG-PET/TC como prueba adicional comparándola con las modalidades de imagen convencionales para la estadificación preoperatoria en pacientes con cáncer colorrectal primario, recurrente o metastático. Esta revisión encontró evidencia muy escasa que apoyara el empleo rutinario de FDG en la estadificación preoperatoria de pacientes con CCR recurrente o metastático. Aunque FDG-PET/TC demostró que era capaz de modificar el manejo inicial de este tipo de pacientes, los datos fueron divergentes y la calidad de la investigación en general fue pobre. Los análisis probabilísticos fueron tomados para cada uno de los modelos incorporando amplios niveles de incertidumbre. Ninguno de los modelos económicos informaron sobre ahorros de costes, pero la aproximación adoptada fue conservadora con el objeto de determinar resultados más fiables dada la falta de información actual. Las evaluaciones económicas concluyeron que FDG-PET/TC como una prueba añadida de imagen es costo-efectiva en la estadificación preoperatoria del cáncer de colon recurrente y metastático pero no para el CCR primario. Este informe también señala que deberían valorarse ensayos clínicos aleatorizados con una evaluación económica concurrente que analizara el impacto terapéutico y el coste efectividad de esta técnica en comparación con las técnicas de imagen convencionales (sin PET) para la estadificación preoperatoria del CCR recurrente y metastático.

SPECT

Ninguno de los estudios incluidos evaluó el coste unitario o el coste-efectividad de esta técnica en pacientes con CCR, linfoma o nódulo pulmonar solitario.

Discusión

A la vista de los resultados, los datos de rentabilidad diagnóstica de la FDG-PET/TC y SPECT para la estadificación preoperatoria de pacientes con CCR, la identificación de la benignidad y malignidad del NPS y la re-estadificación de pacientes con linfoma, se limitó a 12 estudios que incluían pequeños tamaños muestrales.

Como prueba para la estadificación preoperatoria de pacientes con CCR, la FDG-PET/TC ha mostrado una alta sensibilidad (95,7 %) y una especificidad de 75 % a la hora de determinar el estadio T tumoral en este tipo de pacientes. Para establecer la afectación ganglionar (estadio N), la sensibilidad de esta prueba disminuye, oscilando entre el 51 % y el 75 %. Los resultados de los estudios de imagen con FDG-PET/TC modificaron el estadio preoperatorio en el 21,9 % de los pacientes y la estrategia terapéutica inicial en el 3,2 %, en comparación con los resultados de las pruebas de imagen convencionales. No se identificaron estudios que analizaran la rentabilidad diagnóstica del SPECT en este espectro de pacientes. Para la identificación de la benignidad y malignidad del NPS de diámetro inferior a 1 cm, SPECT mostró una sensibilidad del 75 %, inferior a la mostrada por FDG-PET/TC con un 95 %. En cambio, la especificidad fue mayor para SPECT (96 % frente a 27,3 %) en la detección de NPS de este tamaño. Los valores de sensibilidad para ambas pruebas fueron elevados y alcanzaron niveles similares a la hora de identificar NPS con diámetro superior a 1 cm (93 % para SPECT y 95,7 % para FDG-PET/TC), aunque ambas presentaron baja especificidad (33 % y 20 %, respectivamente). Ninguno de los estudios recogió datos acerca del impacto de estas pruebas sobre el manejo posterior del paciente en comparación con otras técnicas de imagen convencionales. La sensibilidad de SPECT (25 % – 29 %) para la re-estadificación de pacientes con linfoma fue claramente inferior a la mostrada por FDG-PET/TC (97 % – 99 %), aunque las diferencias en cuanto a especificidad de ambas técnicas fueron mínimas (en ambos casos alrededor del 100 %). Aunque existen diferencias en cuanto a la rentabilidad diagnóstica de estas pruebas, la ausencia de comparación directa entre los resultados de ambas técnicas en pacientes que participaran en un mismo estudio, imposibilitó la realización de un análisis de la significación estadística de estas diferencias entre los parámetros de rentabilidad diagnóstica de ambas pruebas.

Sin embargo, es necesaria cierta precaución a la hora de interpretar estos resultados, tanto por la escasez de estudios identificados como por su

pequeño tamaño muestral, así como por el riesgo de sesgos asociados a cada uno de ellos. La mayoría de los estudios no informaron sobre cómo se llevó a cabo la prueba índice o no utilizaron una prueba de referencia adecuada (estudio anatomopatológico de las lesiones), y con frecuencia el método de selección de los pacientes no se describía de forma adecuada o incluso quedaba indeterminado. Ambos aspectos pueden haber tenido un impacto significativo tanto en las imágenes obtenidas como en los resultados de los estudios. Por otra parte, es difícil conocer el grado de influencia que ha tenido sobre los resultados de rentabilidad diagnóstica la heterogeneidad interestudio en la puesta en marcha (equipos, administración de radioisótopo...) de la FDG-PET/TC y la SPECT. A esto se suma el hecho de que con frecuencia es difícil interpretar los resultados de los estudios en los que se utiliza el 18-FDG debido a que lleva asociada la pobre definición de las estructuras anatómicas que no captan el radio-trazador y que, por tanto, no pueden visualizarse adecuadamente. Esta baja resolución anatómica de algunas estructuras hace que la PET sea en ocasiones insuficiente para precisar la localización anatómica de los focos anormales de hipercaptación. Sin embargo, la localización de los incrementos de captación de 18-FDG en un órgano o estructura determinados puede ser de suma importancia cuando las decisiones afectan al diagnóstico oncológico, estadificación o tratamiento del paciente.

Los resultados de este estudio son similares a los aportados en la literatura científica en perfiles similares de pacientes. Así, Qu 2012 publicó un metanálisis que evaluó y comparó la capacidad de la FDG-PET/TC, FDG-PET, RM y la gammagrafía ósea para el estudio de pacientes con cáncer de pulmón⁷¹. La sensibilidad acumulada para la FDG-PET/TC para la detección de metástasis óseas en este tipo de pacientes fue del 92 % (95 % CI 88 % – 95 %) y una especificidad acumulada de 98 % (95 % CI 97 % – 98 %). Con estos resultados, este estudio concluyó que tanto la FDG-PET/CT como la FDG-PET son mejores métodos de imagen que la RM y la gammagrafía ósea para el diagnóstico de metástasis óseas de pacientes con cáncer de pulmón. En concreto, FDG-PET/TC mostró un valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad y odds ratio diagnóstica) más alto que el resto de las pruebas estudiadas. En cambio, otros estudios en pacientes con CCR que evaluaban únicamente la detección de metástasis hepáticas, como el realizado por Nickel en 2010 en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento, son menos contundentes⁷². Este metanálisis de estudios retrospectivos concluyó que el papel de FDG PET/CT está aún por determinar debido al pequeño número de estudios que proporcionaron resultados sobre esta técnica de imagen.

Una limitación de este trabajo es el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios incluidos. El tamaño muestral medio de la mayoría de los estudios fue de 58 pacientes (16 – 118). Por otra parte, aunque la metodología empleada para llevar a cabo este trabajo se diseñó siguiendo las directrices de la última Declaración Prisma⁷³ para la elaboración de revisiones sistemáticas, existen limitaciones metodológicas que se deberían tener en cuenta cuando se realizan revisiones sistemáticas sobre pruebas diagnósticas. En el presente trabajo es posible haber cometido un sesgo de publicación ya que, a pesar de que la SPECT y FDG-PET/TC comenzaron a estar disponibles en los 70 y primera década del siglo actual, respectivamente, sus referencias en la literatura son muy escasas. El impacto que este sesgo tiene sobre los resultados de las revisiones de rentabilidad diagnóstica no se conoce en profundidad, ni tampoco se han desarrollado las herramientas para investigar este tipo de sesgo⁷⁴. Es posible, además, que se haya cometido un sesgo de selección, aunque la identificación de la benignidad y malignidad del nódulo de estudios potencialmente relevantes se llevó a cabo por dos revisores. Las limitaciones inherentes a la realización de una revisión sobre pruebas diagnósticas están relacionadas con el tipo de diseño, la información proporcionada y la tecnología empleada por los trabajos incluidos. No existe constancia en todos los estudios incluidos de la existencia de cegamiento por parte de los profesionales que interpretaban las imágenes obtenidas por SPECT o FDG-PET/TC sobre los datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio, quedando indeterminado en el resto. Esto pudo dar lugar a un sesgo de información que con frecuencia produce una sobreestimación de los resultados obtenidos puesto que en la práctica clínica estos datos están accesibles. La prueba de referencia no se realizó en todos los pacientes y el subgrupo de pacientes que no se sometió a dicha prueba no fue seleccionado al azar. Esto pudo conllevar la aparición de uno de los sesgos más importantes de los estudios incluidos, el de verificación parcial, con la consecuente sobreestimación sobre la sensibilidad obtenida. Por otra parte, el hecho de que la interpretación de las imágenes obtenidas por SPECT y FDG-PET/TC se llevara a cabo utilizando criterios visuales sobre incrementos focales de captación que pudieran ser compatibles con tejido neoplásico, pudo producir un sesgo de interpretación por el carácter subjetivo de las decisiones. También pudieron tener cierta influencia aspectos relacionados con las diferencias en los protocolos de estudio establecidos por cada uno de los trabajos para desarrollar la tecnología. Estos aspectos son la utilización de contraste durante la realización de las pruebas para la corrección de la atenuación, la realización de apnea respiratoria durante la prueba (aunque ésta no es

necesaria en los sistemas multicorte), los sistemas o estaciones de trabajo utilizados o el tiempo transcurrido entre la administración del radio-marcador y el inicio de la prueba de imagen.

Es interesante tener en cuenta que son necesarios ensayos clínicos controlados y aleatorizados para investigar más a fondo la importancia de la realización de FDG-PET/TC o SPECT en la estadificación de pacientes con CCR, NPS o linfoma y su impacto actual para evaluar parámetros de supervivencia, ya que hasta ahora los resultados se muestran en forma de parámetros de rentabilidad diagnóstica. El desarrollo reciente de la técnica y el aumento de la disponibilidad y la amplia introducción de estas tecnologías hace necesario un mayor estudio en este campo.

Conclusión

La FDG-PET/TC ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad a la hora de determinar el estadio T tumoral de pacientes con CCR, aunque la sensibilidad de esta prueba disminuye a la hora de establecer la afectación ganglionar (estadio N) de estos pacientes. Estos resultados no se han podido comparar con los obtenidos por SPECT por la falta de estudios que incluyan este tipo de pacientes.

Para la identificación de la benignidad y malignidad del NPS de diámetro inferior a 1 cm, la sensibilidad de FDG-PET/TC es superior a la obtenida por SPECT y la especificidad es inferior.

La sensibilidad de SPECT para la re-estadificación de pacientes con linfoma es claramente inferior a la mostrada por FDG-PET/TC y las diferencias en cuanto a especificidad de ambas técnicas son mínimas.

En cuanto a la eficiencia, la FDG-PET/TC, como prueba añadida de imagen en pacientes con CCR, es costo-efectiva para la estadificación preoperatoria del cáncer de colon metastático, aunque no se ha localizado evidencia sobre la eficiencia de la SPECT en este tipo de pacientes. No se ha identificado evidencia sobre la eficiencia de estas pruebas de imagen en pacientes con NPS o necesidad de re-estadificación de linfoma.

Los problemas de seguridad de la FDG-PET/TC están relacionados con la detección de hallazgos patológicos accidentales, ya que la FDG no ha mostrado toxicidad cuando se usa como única prescripción a dosis única y sin otros fármacos. La seguridad de SPECT se ve limitada por la sintomatología (astenia, cefalea, sequedad de mucosa oral, náuseas y rubefacción facial) asociada a la toxicidad del radioisótopo.

Referencias

1. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [base de datos internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2010 [acceso 02 ago 2013]. URL: <http://globocan.iarc.fr>
2. Muñoz Martín AJ, Pachón Olmos V, Martín Jiménez M, Alba Conejo E, Cruz Hernández JJ, SEOM Cancer and Thrombosis Working Group. Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) Cancer Working Group. Clin Transl Oncol. 2012;14:160.
3. Cabanes A, Pérez B, Aragonés N, Pollán, G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
4. Diederich S, Das M. Solitary pulmonary nodule: detection and management. Cancer Imaging [Internet]. 2006;6:S42-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1805067/>
5. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC, American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? An ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). Chest. 2007;132:94S-107S.
6. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. N Engl J Med. 2009;361:2221-9.
7. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: fiveyear prospective experience. Radiology. 2005;235:259-65.
8. McWilliams A, Mayo J, MacDonald S, leRiche JC, Palcic B, Szabo E, et al. Lung cancer screening: a different paradigm. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:1167-73.
9. Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. Radiology. 2002;222:773-81.

10. Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, Viggiano RW, Pairolero PC, Trastek VF. An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:173-86.
11. Swensen SJ, Morin RL, Schueler BA, Brown LR, Cortese DA, Pairolero PC. Solitary pulmonary nodule: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material – a preliminary report. *Radiology* 1992; 182:343-7.
12. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med.* 2003;348:2535-42.
13. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Lannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. *Chest.* 2003;123(1_suppl):89S-96S. URL: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1081257>
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2009;59:225–49.
15. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2003;362:139–46.
16. Chin B, Wahl R. 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of gastrointestinal malignancies. *Gut* 2003;52(Suppl 4):23–9.
17. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2011;15(35):i–142. URL: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-15/issue-35>
18. Gould MK, Fletcher J, Lannettoni MD, Lynnch WR, Midthun DE, Naicich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: ACCP Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2007;132:108-30.
19. Diederich S, Semik M, Lentschig MG, Winter F, Scheld HH, Roos N, et al. Helical CT of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: CT-surgical correlation. *Am J Roentgenol.* 1999;172:353-60.
20. Fischbach F, Knollmann F, Griesshaber V, Freund T, Akkol E, Felix R. Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduced slice thickness. *Eur Radiol.* 2003;13:2378-83.

21. Seemann MD, Seemann O, Luboldt W, Bonél H, Sittek H, Dienemann H, et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer*. 2000;29:105-24.
22. Chhajed PN, Bernasconi M, Gambazzi F, Bubendorf L, Rasch H, Kneifel S. Combining Bronchoscopy and Positron Emission Tomography for the Diagnosis of the Small Pulmonary Nodule. *Chest*. 2005;128:3558-64.
23. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, Rydzak CE, Maclean CC, McClellan MB, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodule. *Ann Intern Med*. 2003;138:724-35.
24. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506-14.
25. Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med*. 2005;35:165-75.
26. Canellos G. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol*. 1988;6:931-3.
27. Guppy A, Tebbutt N, Norman C, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:123-5.
28. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med*. 2002;112:262-8.
29. Stumpe K, Urbinelli M, Steinert H, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:721-8.
30. Kumar R, Maillard I, Schuster SJ, Alavi A. Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the management of patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am*. 2004;42:1083-100.

31. Hicks R, Ware R, Lau EW. PET/CT: will it change the way that we use CT in cancer imaging?. *Cancer Imaging*. 2006;6:S52–62.
32. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of (18)F-FDG PET and 18FDG PET-CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med*. 2003;44:1797–803.
33. Brandman S, Ko JP. Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography. *J Thorac Imaging*. 2011;26:90–105.
34. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Steripet 250 MBq/ml solution for injection: fludeoxglucose (18F) 2008 [acceso 27 sep 2013]. MRP no: UK/H/0814/001/MR. URL: www.mhra.gov.uk/home/groups/l-unit1/documents/websiteresources/con025955.pdf
35. National Institute for Health and Clinical Excellence. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
36. Kanne JP, Jensen LE, Mohammed TL, Kirsch J, Amorosa JK, Brown K, et al. ACR Appropriateness Criteria® radiographically detected solitary pulmonary nodule. *J Thorac Imaging*. 2013;28:W1-3.
37. Ying Z, Wang X, Song Y, Zheng W, Wang X, Xie Y, et al. Prognostic value of interim (18)F-FDG PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma. *Chin J Cancer Res*. 2013;25:95–101.
38. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 2003;348:2500–7.
39. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology*. 2003;229:526–33.
40. von Schulthess G. Integrated modality imaging with PET/CT and SPECT/CT: CT issues. *Eur Radiol*. 2005;15(Suppl 4):D121-6.
41. Smartt P, Campbell-Page R. Combined CT and SPECT (SPECT-CT) scanning in oncology: Horizon scanning report [Internet]. Cristchurch, NZ: Health Services Assessment Collaboration (HSAC); 2009 [citado 01 dic 2014]. HSAC Report. URL: http://www.healthsac.net/downloads/publications/HSAC29_SPECT_CT_%20in_Oncology_291009_FINAL.pdf

42. Hamooudeh M, Kamleh M, Diab R, Fessi H. Radionuclides delivery systems for nuclear imaging and radiotherapy of cancer. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1329-46.
43. Chowdhury F, Scarsbrook A. The role of hybrid SPECT-CT in oncology: current and emerging clinical applications. *Clin. Radiol* [Internet]. 2008 [consultado ago 2013];63:241–51. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2007.11.008>
44. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for SPECT/CT imaging 1.0. *J Nucl Med.* 2006;47:1227-34.
45. Chiti A, Maffioli L, Infante M, Grasselli G, Incarbone M, Gasparini MD, et al. Assessment of mediastinal involvement in lung cancer with technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med.* 1996;37:938–42.
46. Front D1, Bar-Shalom R, Israel O. The continuing role of gallium 67 scintigraphy in the age of receptor imaging. *Semin Nucl Med.* 1997;27:68–74.
47. Even-Sapir E, Israel O. Gallium-67: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:S65–S81.
48. Shea B, Hamel C, Wells GA, Bouter L, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1013–20.
49. Niederkohr RD, Greenspan BS, Prior JO, Schöder H, Seltzer MA, Zukotynski KA, et al. Reporting guidance for oncologic 18F-FDG PET/CT imaging. *J Nucl Med.* 2013;54:756–61.
50. Cipe G, Ergul N, Hasbahceci M, Firat D, Bozkurt S, Memmi N, et al. Routine use of positron emission tomography/computed tomography for staging of primary colorectal cancer: Does it affect clinical management?. *World J Surg Oncol.* 2013;11:49.
51. Ivanov O, Ivanov D, Mihailovic J, Erak M, Ivanov I, Basaric B. Importance of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) examination in rectal cancer staging - Initial clinical experience. *Med Glas (Zenica).* 2013;10:304–8.

52. Mainenti PP1, Iodice D, Segreto S, Storto G, Magliulo M, De Palma GD, et al. Colorectal cancer and 18FDG-PET/CT: what about adding the T to the N parameter in loco-regional staging?. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1427–33.
53. Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:347–53.
54. Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, Miyake M, Arai Y, Kim EE. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1627–34.
55. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. 2008;246:772–82.
56. Blum JE, Handmaker H, Rinne NA. The utility of a somatostatin-type receptor binding peptide radiopharmaceutical (P829) in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest*. 1999;115:224-32.
57. Blum J, Handmaker H, Lister-James J, Rinne N. A multicenter trial with a somatostatin analog (99m) tc depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2000;117:1232-8.
58. Grewal RK, Dadparvar S, Yu JQ, Babaria CJ, Cavanaugh T, Sherman M, et al. Efficacy of Tc-99m depreotide scintigraphy in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Cancer J*. 2002;8:400-4.
59. Bååth M, Kölbeck KG, Danielsson R. Somatostatin receptor scintigraphy with 99mTc-depreotide (NeoSpect) in discriminating between malignant and benign lesions in the diagnosis of lung cancer: a pilot study. *Acta Radiol*. 2004;45:833-9.
60. Kan D, Menda Y, Kernstine K, Bushnell D, McLaughlin K, Miller S, et al. The utility of 99mTc depreotide compared with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and surgical staging in patients with suspected non-small cell lung cancer. *Chest*. 2004;125:494-501.
61. Martins T, Lino JS, Ramos S, Oliveira L. 99mTc-depreotide scintigraphy in the evaluation of indeterminate pulmonary lesions: clinical experience. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004;19:253-9.

62. Halley A, Hugentobler A, Icard P, Porret E, Sobrio F, Lerochais JP, et al. Efficiency of 18F-FDG and 99mTc-depreotide SPECT in the diagnosis of malignancy of solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:1026-32.
63. Spanu A, Schillaci O, Pirina P, Arru A, Madeddu G, Chessa F, et al. 99mTc-tetrofosmin SPECT in solitary pulmonary nodule evaluation. *Oncol Rep*. 2006;16:763-9.
64. Naalsund A, Maublant J. The solitary pulmonary nodule--is it malignant or benign? Diagnostic performance of Tc-depreotide SPECT. *Respiration*. 2006;73:634-41.
65. Latour J. El diagnóstico. Quaderns 21 de salut pública i administració de serveis de salut. Valencia (España): Escola Valenciana d'Estudis per a Salut; 2003.
66. Divisi D, di Tommaso S, di Leonardo G, Brianzoni E, de Vico A, Crisci R. 18-fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computerized tomography versus computerized tomography alone for the management of solitary lung nodules with diameters inferior to 1.5 cm. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58:422-6.
67. La Fougere C, Hundt W, Brockel N, Pfluger T, Haug A, Scher B, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:1417-25.
68. Freudenberg L, Antoch G, Schütt P, Beyer T, Jentzen W, Müller S, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:325-9.
69. Delcambre C, Reman O, Henry-Amar M, Peny A, Macro M, Cheze S, et al. Clinical relevance of gallium-67 scintigraphy in lymphoma before and after therapy. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:176-84.
70. Van Den Bossche B, Lambert B, de Winter F, Kolindou A, Dierckx R, Noens L, et al. 18FDG PET versus high-dose 67Ga scintigraphy for restaging and treatment follow-up of lymphoma patients. *Nucl Med Commun*. 2002;23:1079-83.
71. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of 18FDG-PET-CT, 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2012;81:1007-15.

72. Niekel M, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257:674–84.
73. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med. Clin (Barc)*. 2010;135:507–11.
74. Leeflang MM, Scholten RJ, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM. Use of methodological search filters to identify diagnostic accuracy studies can lead to the omission of relevant studies. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:234–40.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

SPECT

MEDLINE (1996-2013)

Database: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to August Week 3 2013>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <August 30, 2013>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <August 30, 2013>

- 1 exp Colorectal Neoplasms/
- 2 ((NEOPLASM* or NEOPLASIA or CARCINO* or ADENOCARCIONOMA* or CANCER* or SARCOMA* or TUMOUR* or TUMOR* or MALIGNAN* or lymph*) and (colon or colonic or colorectal or rectal)).ti,ab.
- 3 exp Lymphoma/ and Neoplasm Staging/
- 4 (lymph* and (restag* or stag*)).ti,ab.
- 5 Solitary Pulmonary Nodule/
- 6 (pulmonary and ((solitary adj3 nodule*) or (coin adj3 les?ion*))).ti,ab.
- 7 or/1-6
- 8 Tomography, Emission-Computed, Single-Photon/
- 9 ((tomograph* adj4 single?photon) or (single?photon adj3 emission) or ((ct?scan or cat?scan) adj4 single?photon) or spect).ti,ab.
- 10 (scintigraph* or scintiphotograph*).ti,ab.
- 11 or/8-10
- 12 exp Safety/
- 13 exp Diagnostic Errors/
- 14 exp "reproducibility of results"/ or exp "sensitivity and specificity"/ or "outcome assessment (health care)"/

- 15 treatment outcome/
- 16 (sensitivit* or specificit* or (predictive adj2 value*) or likelihood or ((false or true) adj2 (positiv* or negativ*)) or ((confiance or detect*) adj3 (rate? or ratio?)) or ROC).ti,ab.
- 17 ((hazard or safe* or risk*) adj2 (control? or management or surveillance)).ti,ab.
- 18 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
- 19 7 and 11 and 18
- 20 humans/ or (animals/ and humans/)
- 21 19 and 20
- 22 limit 21 to (catalan or english or french or spanish)

EMBASE

- #1 'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal tumor' OR 'lung nodule'/exp OR 'lung nodule' OR 'lung tumor'/exp OR 'lung tumor' OR ('lymphoma'/exp OR 'lymphoma' AND ('cancer staging'/exp OR 'cancer staging'))
- #2 neoplasm*:ab,ti OR neoplasia:ab,ti OR carcino*:ab,ti OR adenocarcionoma*:ab,ti OR cancer*:ab,ti OR sarcoma*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR lymph*:ab,ti AND (colon:ab,ti OR colonic:ab,ti OR colorectal:ab,ti OR rectal:ab,ti OR lung:ab,ti)
- #3 lymph*:ab,ti AND re\$stag*:ab,ti
- #4 pulmonary:ab,ti AND ((solitary NEAR/3 nodule*):ab,ti OR (coin NEAR/3 les\$ion*):ab,ti)
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 'single photon emission computer tomography'/exp
- #7 (tomograph* NEAR/4 single\$photon):ab,ti OR (single\$photon NEAR/3 emission):ab,ti OR ((ct\$scan OR cat\$scan) NEAR/4 single\$photon):ab,ti OR spect:ab,ti OR scintigraph*:ab,ti OR scintiphotograph*:ab,ti
- #8 #6 OR #7
- #9 'safety'/exp OR 'diagnostic error'/exp OR 'reproducibility'/exp OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'treatment outcome'/exp

- #10 sensitivit*:ab,ti OR specificit*:ab,ti OR (predictive NEAR/2 value*):ab,ti OR likelihood:ab,ti OR ((false OR true) NEAR/2 (positiv* OR negativ*)):ab,ti OR ((confiance OR detect*) NEAR/3 (rate\$ OR ratio\$)):ab,ti OR roc:ab,ti OR ((hazard OR safe* OR risk*) NEAR/2 (control\$ OR management OR surveillance)):ab,ti
- #11 #9 OR #10
- #12 #5 AND #8 AND #10
- #13 #12 NOT [medline]/lim
- #14 #13 AND ([catalan]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND 'human'/de

PET/TC

MEDLINE

Database: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to August Week 3 2013>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <August 30, 2013>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <August 30, 2013>

- 1 exp Colorectal Neoplasms/
- 2 ((NEOPLASM* or NEOPLASIA or CARCINO* or ADENOCARCIONOMA* or CANCER* or SARCOMA* or TUMOUR* or TUMOR* or MALIGNAN* or lymph*) and (colon or colonic or colorectal or rectal)).ti,ab.
- 3 exp Lymphoma/ and Neoplasm Staging/
- 4 (lymph* and re?stag*).ti,ab.
- 5 Solitary Pulmonary Nodule/
- 6 (pulmonary and ((solitary adj3 nodule*) or (coin adj3 les?ion*))).ti,ab.
- 7 or/1-6
- 8 "Positron-Emission Tomography and Computed Tomography"/
- 9 positron-emission tomography/ and tomography, x-ray computed/

- 10 (((ct?scans or cat?scan) and x?ray) or cine?ct or (tomograp* adj5 comput*) or ((electron and beam) adj3 tomograp*)).ti,ab.
- 11 ((pet and scan?) or (tomograp* adj4 positron?emission)).ti,ab.
- 12 10 and 11 (1998)
- 13 (((pet or ct or cts) adj3 (hybrid or integrated)) or (((tomograp* adj5 comput*) or ((ct?scans or cat?scan) and x?ray)) and (tomograp* adj4 positron?emission))).ti,ab.
- 14 8 or 9 or 12 or 13
- 15 exp Safety/
- 16 exp Diagnostic Errors/
- 17 exp "reproducibility of results"/ or exp "sensitivity and specificity"/ or "outcome assessment (health care)"/
- 18 treatment outcome/
- 19 (sensitivit* or specificit* or (predictive adj2 value*) or likelihood or ((false or true) adj2 (positiv* or negativ*)) or ((confiance or detect*) adj3 (rate? or ratio?)) or ROC).ti,ab.
- 20 ((hazard or safe* or risk*) adj2 (control? or management or surveillance)).ti,ab.
- 21 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
- 22 7 and 14 and 21
- 23 humans/ or (animals/ and humans/)
- 24 22 and 23
- 25 limit 24 to yr="2006 -Current"
- 26 limit 25 to (catalan or english or french or spanish)
- 27 limit 26 to (comment or congresses or editorial or letter)
- 28 26 not 27

EMBASE

- #1 'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal tumor' OR 'lung nodule'/exp OR 'lung nodule' OR 'lung tumor'/exp OR 'lung tumor' OR ('lymphoma'/exp OR 'lymphoma' AND ('cancer staging'/exp OR 'cancer staging'))

- #2 neoplasm*:ab,ti OR neoplasia:ab,ti OR carcino*:ab,ti OR adenocarcionoma*:ab,ti OR cancer*:ab,ti OR sarcoma*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR lymph*:ab,ti AND (colon:ab,ti OR colonic:ab,ti OR colorectal:ab,ti OR rectal:ab,ti OR lung:ab,ti)
- #3 lymph*:ab,ti AND re\$stag*:ab,ti
- #4 pulmonary:ab,ti AND ((solitary NEAR/3 nodule*):ab,ti OR (coin NEAR/3 les\$ion*):ab,ti)
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 'single photon emission computer tomography'/exp
- #7 (tomograph* NEAR/4 single\$photon):ab,ti OR (single\$photon NEAR/3 emission):ab,ti OR ((ct\$scan OR cat\$scan) NEAR/4 single\$photon):ab,ti OR spect:ab,ti OR scintigraph*:ab,ti OR scintiphotograph*:ab,ti
- #8 #6 OR #7
- #9 'safety'/exp OR 'diagnostic error'/exp OR 'reproducibility'/exp OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'treatment outcome'/exp
- #10 sensitivit*:ab,ti OR specificit*:ab,ti OR (predictive NEAR/2 value*):ab,ti OR likelihood:ab,ti OR ((false OR true) NEAR/2 (positiv* OR negativ*)):ab,ti OR ((confiance OR detect*) NEAR/3 (rate\$ OR ratio\$)):ab,ti OR roc:ab,ti OR ((hazard OR safe* OR risk*) NEAR/2 (control\$ OR management OR surveillance)):ab,ti
- #11 #9 OR #10
- #12 #5 AND #8 AND #10
- #13 #12 NOT [medline]/lim
- #14 #13 AND ([catalan]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND 'human'/de
- #15 'computer assisted emission tomography'/exp
- #16 positron NEAR/4 tomography):ab,ti OR ((positron NEAR/4 tomography):ab,ti AND compute*:ab,ti) OR ((compute* NEAR/4 tomography):ab,ti AND positron:ab,ti)

- #17 ct\$scans:ab,ti OR cat\$scan:ab,ti AND x\$ray:ab,ti OR cine\$ct:ab,ti
OR (tomograp* NEAR/5 comput*):ab,ti OR (electron:ab,ti AND
beam:ab,ti AND tomograp*:ab,ti) AND (pet:ab,ti AND scan\$:ab,ti
OR (tomograp* NEAR/4 positron):ab,ti)
- #18 #15 OR #16 OR #17
- #19 #18 AND ([catalan]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR
[spanish]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR
'review'/it) AND 'human'/exp
- #20 nuclear magnetic resonance imaging'/exp
- #21 (magnetic* NEAR/2 resonance):ab,ti OR ((mr OR nmr OR
mri) NEAR/2 imag*):ab,ti OR (chemical:ab,ti AND shift:ab,ti
AND imag*:ab,ti) OR ((magnetizat* NEAR/2 contrast):ab,ti
AND imag*:ab,ti) OR whole\$body:ab,ti OR (whole NEAR/2
body):ab,ti
- #22 'positron emission tomography'/de OR (pet:ab,ti AND
scan\$:ab,ti) OR (tomograp* NEAR/4 positron):ab,ti
- #23 #20 OR #21 AND #22
- #24 #23 AND ([catalan]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR
[spanish]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR
'review'/it) AND 'human'/exp
- #25 #14 AND #19 AND #24
- #26 #25 NOT [medline]/lim

Anexo 2. Diagrama de flujo de la gestión documental

