

Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del cáncer de mama, de esófago y de pulmón

Revisión sistemática de los
resultados tras la terapia
neoadyuvante

Utility of PET-FDG to assess
response of breast, oesophagus and
lung neoplasms. A systematic review
of results after neoadjuvant therapy.
Executive summary

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2009

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/15



Ministerio de Sanidad y Consumo
AIE Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud Carlos III



Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del cáncer de mama, de esófago y de pulmón

Revisión sistemática de los resultados tras la terapia neoadyuvante

Utility of PET-FDG to assess response of breast, oesophagus and lung neoplasms. A systematic review of results after neoadjuvant therapy.

Executive summary

Rebollo Aguirre, Ángel C.

Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del cáncer de mama, de esófago y de pulmón / Ángel Custodio Rebollo Aguirre, Román Villegas Portero, Carlos Ramos Font. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009.

148 p.; 24 cm.

1. Neoplasias de la mama / diagnóstico 2. Neoplasias del esófago / diagnóstico 3. Neoplasias del pulmón / diagnóstico 4. Tomografía por Emisión de Positrón I. Villegas Portero, Román II. Ramos Font, Carlos III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Autores: Ángel Custodio Rebollo Aguirre¹, Román Villegas Portero², Carlos Ramos Font¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Nieves (Granada), ²Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación s/n
Edificio RENTA SEVILLA - 2ª PLANTA
41020 Sevilla
España – Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-30-2

NIPO: 354-07-084-6

Depósito Legal: SE-2011-2009

Imprime: Gandulfo impresores, Sevilla.

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

<http://publicaciones.administracion.es>

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del cáncer de mama, de esófago y de pulmón

Revisión sistemática de los resultados tras la terapia neoadyuvante

Utility of PET-FDG to assess response of breast, oesophagus and lung neoplasms. A systematic review of results after neoadjuvant therapy.

Executive summary

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.

Índice

Resumen ejecutivo	13
Executive summary	17
Introducción	21
Definición del problema de salud	21
Descripción de la tecnología propuesta	23
Objetivos	29
Material y Métodos	31
Fuentes de información y estrategias de búsqueda	31
Selección de estudios	32
Análisis de los artículos y evaluación de la calidad	33
Resultados	35
Identificación y selección de los artículos	35
Cáncer de esófago	35
Cáncer de mama	37
Cáncer de pulmón	39
Evaluación de la calidad metodológica	41
Descripción de los estudios	41
Cáncer de esófago	41
Cáncer de mama	52
Cáncer de pulmón	55
Meta-análisis de los resultados	67
Discusión	69
Cáncer de esófago	69
Cáncer de mama	74
Cáncer de pulmón	78

Conclusiones	85
Cáncer de esófago	85
Cáncer de mama	86
Cáncer de pulmón	87
Referencias	89
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	97
Anexo 2. Cuestionario QUADAS	103

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.	Criterios de inclusión y cribado de los estudios	32
Tabla 2.	Criterios de exclusión	33
Tabla 3.	Evaluación de la calidad metodológica de artículos de cáncer de esófago.	43
Tabla 4.	Evaluación de la calidad metodológica de artículos de cáncer de mama.	44
Tabla 5.	Evaluación de la calidad metodológica de artículos de cáncer de pulmón.	45
Tabla 6.	Características de los estudios y pacientes incluidos: cáncer de esófago	46
Tabla 7.	Tratamientos previos y momento de realización de la prueba diagnóstica: cáncer de esófago	47
Tabla 8.	Características técnicas de la PET de los estudios incluidos: cáncer de esófago	48
Tabla 9.	Resultados de validez diagnóstica de la PET: cáncer de esófago.	49
Tabla 10.	Comparación PET y TIC: cáncer de esófago.	50
Tabla 11.	Resultados de los análisis semicuantitativos SUV: cáncer de esófago.	51
Tabla 12.	Características de las pacientes incluidas y tratamientos previos: cáncer de mama.	53
Tabla 13.	Resultados de los análisis semicuantitativos SUV: cáncer de mama.	54
Tabla 14.	Características de los estudios y pacientes incluidos: cáncer de pulmón.	57
Tabla 14.	Continuación.	58
Tabla 15.	Tratamientos previos y momento de realización de la prueba diagnóstica: cáncer de pulmón.	59

Tabla 15. Continuación.	60
Tabla 16. Características técnicas de los estudios PET realizados: cáncer de pulmón.	61
Tabla 17. Resultados de validez diagnóstica de la PET: cáncer de pulmón.	62
Tabla 17. Continuación.	63
Tabla 17. Continuación.	64
Tabla 18. Comparación PET y TIC: cáncer de pulmón.	65
Tabla 18. Continuación	66
Figura 1. Diagrama de flujo de selección de artículos de cáncer de esófago.	36
Figura 2. Diagrama de flujo de selección de artículos de cáncer de mama.	38
Figura 3. Diagrama de flujo de selección de artículos de cáncer de pulmón.	40

Resumen ejecutivo

Introducción

El cáncer de esófago (CE) es la tercera neoplasia en incidencia del tracto digestivo y una de las de peor pronóstico. Hay dos subtipos histológicos fundamentales el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma. La prevalencia e incidencia de esta neoplasia está en aumento en los países occidentales, en su variante de adenocarcinoma. En España, la tasa de incidencia por cada 100.000 habitantes es de 8,13 para varones y 0,77 para mujeres. La supervivencia a los 5 años se sitúa en el 13% (IC 95%, 10-16) en los varones y el 23% (IC 95%, 16-35) en las mujeres. La supervivencia a largo plazo global es del 25%.

El cáncer de mama es el segundo tumor maligno más frecuente en la población española, representa entre el 23% y el 28% de todos los tumores incidentes, y constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. Mientras que la incidencia de cáncer de mama parece haberse incrementado (actualmente en España se sitúa entre 40 y 75 por 100.000 mujeres), la mortalidad por esta neoplasia ha descendido, al menos en los países occidentales (España presenta unas cifras que oscilan del 15 al 26 por 100.000 mujeres, y una tendencia descendente en los últimos 20 años).

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en los países occidentales, una de las principales causas de muerte por cáncer y es potencialmente previsible. En España se considera la neoplasia de mayor incidencia y mortalidad en el sexo masculino, cuya tasa corresponde a 79,1 y 80,0 por cada 100.000 habitantes, respectivamente, aunque en los últimos años se observan signos de estabilización de la enfermedad. En el sexo femenino la tasa de mortalidad se sitúa en 9,3 y la incidencia en 7,1, en este grupo se ha observado un incremento en su mortalidad.

La PET es una técnica de diagnóstico por imagen dentro del campo de la medicina nuclear. Se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media ultracorta, que tras su administración a los pacientes se incorporan a las células tumorales, lo que posibilita su detección externa. Los cambios en la fisiología tumoral se presentan de forma más precoz que los cambios anatómicos, por lo que la PET permite detectar las alteraciones bioquímicas y fisiológicas ocasionadas por procesos tumorales cuando aún no se evidencian con otras técnicas de diagnóstico por imagen. El diferente metabolismo existente entre el tejido normal y el maligno es lo que lleva al gran contraste en la captación del radiofármaco que se observa en estas imágenes.

Objetivo

El objetivo del presente informe fue evaluar el rendimiento de la tomografía de positrones (PET o PET-TAC) con fluorodesoxiglucosa-F18, como prueba diagnóstica, en la valoración de la respuesta tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de esófago, con cáncer de mama o con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), en términos de validez diagnóstica y utilidad clínica.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática (entre 1999 y agosto de 2006), utilizando las bases de datos de MEDLINE, EMBASE y CancerGov, y adaptando en cada caso la estrategia de búsqueda. Del mismo modo, se realizó una búsqueda centrada en revisiones en las bases de datos de la Cochrane Library, de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHSEED (National Health Service-Economic Evaluation Database), HTA (Health Technology Assessment Database), la ClinicalTrials.gov del National Institute of Health, la NCI (National Cancer Institute)-Database y las bases de datos del CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas): IME (Índice Médico Español). Se completó la búsqueda mediante una revisión manual a partir de las listas de referencia de los artículos encontrados. Dos investigadores realizaron un primer cribado de las referencias obtenidas en la búsqueda a partir del título y contenido de los resúmenes, para evaluar si se ajustaban a los criterios de inclusión.

La calidad metodológica de los artículos seleccionados para su lectura completa fue evaluada usando para ello el cuestionario QUADAS, del Center of Review and Dissemination (CRD), adaptado al castellano.

Resultados

Cáncer de esófago

- Se localizaron 7 artículos que cumplieron los criterios de inclusión en esta revisión.
- El objetivo principal de los estudios es determinar la utilidad de la PET-FDG para predecir la respuesta histológica a la terapia neoadyuvante en pacientes con CE al finalizar la terapia o de forma precoz durante el tratamiento.
- La población incluida ascendió a un total de 248 pacientes, la mayoría en estadios IIA-III. Los tipos histológicos más frecuentes son los adenocarcinomas (59,7%) y los carcinomas epidermoides (39,1%).
- Dentro de las estrategias terapéuticas, los pacientes reciben quimiorradioterapia con diferentes esquemas, aunque la mayoría contienen cisplatino. La dosis de radioterapia preoperatoria varía entre 36 y 59 Gy. En un estudio de adenocarcinomas de la unión esófago-gástrica se utilizó sólo quimioterapia. En el 85,9% de los pacientes se realiza cirugía después del tratamiento neoadyuvante.
- En todos los artículos se interpretan los estudios mediante un análisis semicuantitativo, con cálculo del SUV, y además en dos se hace un análisis visual. Existen diferencias en los criterios de respuesta y los valores de corte del SUV utilizados para diferenciar entre pacientes respondedores y no respondedores a la terapia neoadyuvante.
- Existe una gran variabilidad en los protocolos de preparación de los pacientes, de las características técnicas y la realización de los estudios con PET-FDG.
- Existe una gran variabilidad en los criterios de análisis e interpretación de los estudios con PET-FDG.

Cáncer de mama

- Se localizaron 5 artículos que cumplieron los criterios de inclusión en esta revisión.
- El objetivo principal de los estudios es determinar la utilidad de la PET-FDG para predecir la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, de forma precoz durante el tratamiento o al finalizar la terapia.

- La población estudiada asciende a un total de 147 mujeres, con cánceres de mama localmente avanzados en estadios II y III, la mayoría de tipo histológico ductal.
- Todas las pacientes reciben quimioterapia con diferentes esquemas, aunque la mayoría contienen antraciclinas.
- Entre los estudios incluidos en la revisión existe una gran heterogeneidad en las pautas de quimioterapia neoadyuvante administrada y en los criterios de valoración de la respuesta histológica.
- Existe una gran variabilidad en los protocolos de preparación de los pacientes, de las características técnicas y la realización de los estudios con PET-FDG.
- Existe una gran variabilidad en los criterios de análisis e interpretación de los estudios con PET-FDG.

Cáncer de pulmón

- Se localizaron 9 artículos que cumplieron los criterios de inclusión en esta revisión.
- La población estudiada asciende a un total de 399 pacientes con CPCNP, la mayoría en estadio IIIA. Los tipos histológicos más frecuentes son los adenocarcinomas (53,7%) y los carcinomas epidermoides (46,3%).
- Dentro de las estrategias terapéuticas, el 67,8% de los pacientes reciben quimioradioterapia y el 32,2% sólo quimioterapia con diferentes esquemas, aunque la mayoría contienen platino. La dosis de radioterapia preoperatoria varía entre 30 y 62,5 Gy.
- Existe una gran variabilidad en los protocolos de preparación de los pacientes, de las características técnicas y la realización de los estudios con PET-FDG.
- Existe una gran variabilidad en los criterios de análisis e interpretación de los estudios con PET-FDG.
- Respecto a la utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del tumor primario al tratamiento neoadyuvantes, las sensibilidad y especificidad obtenidas con el metanálisis fueron 0,907 [IC 95%; 0,817- 0,962], y 0,655 [IC 95%; 0,457- 0,821] respectivamente.
- Para establecer la sensibilidad y especificidad global de la PET-FDG en la detección de la respuesta al tratamiento neoadyuvante para la afectación ganglionar, la sensibilidad global fue de 0,638 [IC 95%; 0,533- 0,735] y la especificidad global resultó 0,853 [IC 95%; 0,804-0,894].

Executive summary

Title: Utility of PET-FDG to assess response of breast, oesophagus and lung neoplasms. A systematic review of results after neoadjuvant therapy.

Authors: Ángel Custodio Rebollo Aguirre, Román Villegas Portero, Carlos Ramos Font.

Introduction:

Oesophagus cancer (OC) is the third neoplasia in incidence of the digestive tract and one having the worst prognosis. There are two main histological subtypes: epidermoid carcinoma and adenocarcinoma. The prevalence and incidence of the said neoplasia in its adenocarcinoma variant has been increasing in the Western countries. In Spain the incidence rate every 100,000 inhabitants is 8.13 for men and 0.77 for women. Survival at 5 years is 13% (CI 95%, 10-16) in men and 23% (CI 95%, 16-35) in women. Overall long-term survival is 25%.

Breast cancer is the second more frequent malignant tumour in the Spanish population. It entails between 23% and 28% of all incident tumours; and is the first leading cause for women's death. While breast cancer incidence seems to have increased (nowadays it is between 40 and 75 per 100,000 women in Spain), mortality due to this neoplasia has decreased, at least in the Western countries (Spain shows figures ranging between 15 and 26 per 100,000 women and decreasing tendency in the last 20 years).

Lungs cancer is the most frequent neoplasia in the Western countries; one of the main causes for death due to cancer; and it is potentially foreseeable. In Spain it is considered to be the neoplasia with the highest incidence and mortality in men, whose rate reaches 79.1 and 80.0 every 100,000 inhabitants, respectively, although it is observed stabilization signs of the disease in the last few years. In women mortality rate is 9.3 and the incidence is 7.1, and it was observed increase in mortality.

PET is a diagnostic imaging technique within the field of nuclear medicine. It is based in catching topographic images of the three-dimensional distribution of ultra-short-lived radiopharmaceuticals which are incorporated to tumour cells after being delivered to patients; hence making possible to detect the tumour cells from the outside. The changes in tumour physiology are presented earlier than anatomical changes so that PET makes it possible to detect biochemical and physiological changes that have been produced by tumour processes when it is not evidenced by other diagnostic imaging techniques. The difference concerning metabolism between normal and malignant tissue drives to great contrast in catching the radiopharmaceutical being observed in the images.

Objective:

The aim of the present report was assessing the performance of positron emission tomography (PET or PET-CT with fluorodeoxyglucose -F18, as diagnostic test, in assessing the response to neoadjuvant treatment of patients with oesophagus cancer, breast cancer, non-small cell lungs cancer (NSCLC), in terms of diagnostic validity and clinical utility.

Methodology:

It was conducted a systematic review (between 1999 and August 2006), by using databases of MEDLINE, EMBASE and CancerGov, and adjusting the search strategy to each case. Likewise it was done a search that was focused on reviewing databases of Cochrane Library, other Agencies for Health Technology Assessment, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHSEED (National Health Service-Economic Evaluation Database), HTA (Health Technology Assessment Database), ClinicalTrials.gov of National Institute of Health, NCI (National Cancer Institute)-Database and databases of CSIC (Superior Council of Scientific Research): IME (Spanish Medical Index). The search was completed by hand review from reference lists in the papers that had been found. Two researchers did the first screening of the references that had been obtained from searching title and content in the summaries in order to assess whether they met the inclusion criteria or not.

The methodological quality of the selected papers for whole reading was assessed by employing QUADAS survey, of Center of Review and Dissemination (CRD), which had been translated into Spanish.

Oesophagus cancer

- 7 papers meeting the inclusion criteria were found by this review.
- The main objective of the studies is determining the utility of PET-FDG in order to foresee the histological response of OC patients to neoadjuvant therapy either when completing the therapy or earlier during the treatment.
- The retrieved population increased up to a total amount of 248 patients. Most of them were in IIA-III stages. The most frequent histological types are: adenocarcinomas (59.7%) and epidermoid carcinomas (39.1%).
- In therapeutic strategies patients are delivered chemotherapy with different schedules although most of the latter contain cisplatino. Pre-operative radiotherapy dose ranges between 36 and 59 Gy. A study on adenocarcinomas of the oesophagus-gastric union only used chemotherapy. 85.9% of patients undergo surgery after neoadjuvant treatment.

- The studies in all the papers are interpreted by means of a semi-quantitative analysis with SUV estimation and, moreover, a visual analysis is conducted in two papers. There are differences as regards to response criteria and cut-off value of SUV that were employed to differentiate among responding patients and not-responding ones to neoadjuvant therapy.
- There is great variability in patients' preparation protocols, in technical features and carrying out studies with PET-FDG.
- There is great variability concerning analysis and interpretation criteria for the studies with PET-FDG.

Breast cancer

- 5 papers meeting the inclusion criteria were found.
- The main objective of the studies is determining the utility of PET-FDG to foresee the histological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients either early during the treatment or when completing the therapy.
- The studied population is 147 women with breast cancer. It was locally advanced in II and III stages and was of the ductal histological type.
- All female patients receive chemotherapy with different schedules although most of them contain anthracycline.
- There is great heterogeneity concerning the delivered neoadjuvant chemotherapy guidelines and the assessment criteria of histological response across the studies that were included in the review.
- There is great heterogeneity concerning protocols to prepare patients of technical features and carrying out PET-FDG studies.
- There is great heterogeneity concerning analysis and interpretation criteria for the studies with PET-FDG.

Lung cancer

- 9 papers meeting the inclusion criteria were included in the review.
- The studied population was composed of 399 NSCLC patients who were in stage IIIA mostly. The most frequent histological types are: adenocarcinoma (53.7%) and epidermoid carcinomas (46.3%).
- In the therapeutic strategies 67.8% of patients receive chemotherapy and 32.2% just chemotherapy with different schedules although most of them contain platinum. Pre-operative radiotherapy dose ranges between 30 and 62.5 Gy.

- There is great heterogeneity concerning protocols to prepare patients of technical features and carrying out PET-FDG studies.
- There is great heterogeneity concerning analysis and interpretation criteria for the studies on PET-FDG.
- Concerning the utility of PET-FDG in assessing the response of primary tumour to neoadjuvant treatment, sensitivity and specificity that were gotten with metaanalysis were 0.907 [CI 95%; 0.817- 0.962], and 0.655 [CI 95%; 0.457- 0.821] respectively.
- In order to establish overall sensitivity and specificity of PET-FDG in detecting the response of nodal involvement to neoadjuvant treatment, the overall sensitivity was 0.638 [CI 95%; 0.533- 0.735] and overall specificity resulted 0.853 [CI 95%; 0.804-0.894].

Introducción

Definición del problema de salud

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago (CE) es la tercera neoplasia en incidencia del tracto digestivo y una de las de peor pronóstico. Hay dos subtipos histológicos fundamentales el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma. La prevalencia e incidencia de esta neoplasia está en aumento en los países occidentales, en su variante de adenocarcinoma. En España, la tasa de incidencia por cada 100.000 habitantes es de 8,13 para varones y 0,77 para mujeres. La supervivencia a los 5 años se sitúa en el 13% (IC 95%, 10-16) en los varones y el 23% (IC 95%, 16-35) en las mujeres. La supervivencia a largo plazo global es del 25% (1).

El tratamiento de elección con intención curativa del CE es la cirugía radical (esofagectomía). Los pacientes con enfermedad localmente avanzada son tratados con terapias neoadyuvantes para reducir la masa tumoral y lograr así un control local de la enfermedad y eliminar o prevenir las posibles metástasis a distancia. Así, se mejora la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad y se disminuye el tamaño de la lesión para intentar con posterioridad una cirugía curativa o de rescate (2, 3).

Pero, no todos los pacientes presentan una respuesta positiva a este tipo de tratamiento y si pueden sufrir los efectos secundarios derivados de la terapia y retrasar otras opciones terapéuticas más adecuadas. Es por tanto necesario establecer una técnica diagnóstica que sea capaz de predecir de un modo precoz y preciso la respuesta tumoral a la terapia neoadyuvante (2,3).

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el segundo tumor maligno más frecuente en la población española, representa entre el 23% y el 28% de todos los tumores incidentes, y constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. Mientras que la incidencia de cáncer de mama parece haberse incrementado (actualmente en España se sitúa entre 40 y 75 por 100.000 mujeres), la mortalidad por esta neoplasia ha descendido, al menos en los países occidentales (España presenta unas cifras que oscilan del 15 al 26 por 100.000 mujeres, y una tendencia descendente en los últimos 20

años). Este descenso está relacionado fundamentalmente con dos aspectos: los procedimientos de screening cada vez más frecuentemente aplicados y la administración de terapias sistémicas adyuvantes al tratamiento local primario (1).

El cáncer de mama exige un abordaje multidisciplinar, tanto en las actividades de detección precoz como en el diagnóstico y tratamiento, al estar implicados una gran variedad de profesionales sanitarios, siendo imprescindible una perfecta coordinación que garantice la continuidad asistencial (4).

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en los países occidentales, una de las principales causas de muerte por cáncer y es potencialmente previsible. En España se considera la neoplasia de mayor incidencia y mortalidad en el sexo masculino, cuya tasa corresponde a 79,1 y 80,0 por cada 100.000 habitantes, respectivamente, aunque en los últimos años se observan signos de estabilización de la enfermedad. En el sexo femenino la tasa de mortalidad se sitúa en 9,3 y la incidencia en 7,1, en este grupo se ha observado un incremento en su mortalidad (1).

El cáncer de pulmón constituye uno de los problemas sanitarios más importantes en nuestra sociedad, en el que se conjuga una elevada incidencia, una alta morbimortalidad y disponer de una medida muy efectiva para evitarlo: no consumo de tabaco. Aparte del tabaquismo (hábito presente en aproximadamente el 90% de los casos), existen otros factores etiológicos que pueden actuar de forma sinérgica con el tabaco en el desarrollo del cáncer de pulmón (arsénico, asbesto, cromatos, níquel e hidrocarburos aromáticos policíclicos o la contaminación ambiental) (5).

Los cánceres pulmonares se dividen en tumores de células pequeñas (CPCP) y aquellas variedades que no son de células pequeñas (CPCNP). Los CPCP suelen estar extendidos en el momento de su presentación, y como la cirugía con fines curativos es en muchos casos imposible, su tratamiento suele ser quimioterapia con o sin radioterapia. Por el contrario, los CPCNP suelen estar confinados al pulmón en el momento de su presentación por lo que en muchos de los casos se puede intentar el tratamiento curativo mediante la combinación de cirugía más quimio y/o radioterapia. El tratamiento de elección, con intención curativa, es siempre quirúrgico (5).

En los estadios avanzados (IIIA-N2), potencialmente reseccables, la intervención quirúrgica debe posponerse e intentar una terapia de inducción, para posteriormente poder valorar de nuevo una resección completa del tumor y el mediastino, por lo que está indicada la terapia neoadyuvante o su combinación con radioterapia (6). La reseccabilidad o no de estos tumores dependerá de la respuesta al tratamiento de inducción. La valoración de la respuesta requiere de técnicas de

imagen diagnóstica y de confirmación histológica, por lo que es deseable un abordaje multidisciplinario capaz de ofrecer las mejores opciones a estas personas, de modo que se pueda realizar un uso eficiente de los recursos disponibles, con el máximo beneficio posible a los pacientes (6).

Descripción de la tecnología propuesta

Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

La PET es una técnica de diagnóstico por imagen dentro del campo de la medicina nuclear. Se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media ultracorta, que tras su administración a los pacientes se incorporan a las células tumorales, lo que posibilita su detección externa. Los cambios en la fisiología tumoral se presentan de forma más precoz que los cambios anatómicos, por lo que la PET permite detectar las alteraciones bioquímicas y fisiológicas ocasionadas por procesos tumorales cuando aún no se evidencian con otras técnicas de diagnóstico por imagen. El diferente metabolismo existente entre el tejido normal y el maligno es lo que lleva al gran contraste en la captación del radiofármaco que se observa en estas imágenes.

Los radionúclidos emisores de positrones, como el flúor-18 (^{18}F), el carbono-11 (^{11}C), el oxígeno-15 (^{15}O) y el nitrógeno-13 (^{13}N) tienen un período de semidesintegración ultracorto, generalmente del orden de minutos, y al igual que sus análogos naturales son elementos muy frecuentes en las moléculas orgánicas por lo que pueden sustituirlos o ser fácilmente intercambiados sin que se modifique el comportamiento metabólico de las mismas.

El tomógrafo PET registra la radiación procedente de la reacción de aniquilación que se produce dentro del paciente, entre los positrones y los electrones de la materia. En cada aniquilación se generan dos fotones gamma de alta energía (511 KeV), de la misma dirección pero de sentidos opuestos, que interactúan con los cristales detectores del tomógrafo PET, generando la imagen por coincidencia de la distribución corporal del radiofármaco administrado al paciente. El tomógrafo PET consta de múltiples detectores de centelleo pareados, dispuestos en anillo alrededor del paciente, que actúan en coincidencia detectando ambos fotones. Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido del orden de nanosegundos (ventana de coincidencia), y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto (fenómeno de “scatter”) (7,8).

Antes de analizar las imágenes es preciso realizar la corrección de atenuación de los fotones emitidos dentro del paciente. En general, se utiliza una fuente rotatoria, de germanio-68 (^{68}Ge) o de cesio-137 (^{137}Cs), con la que se obtiene una imagen de la transmisión del sujeto a estudiar. Para la reconstrucción de las imágenes PET, generalmente se utilizan métodos iterativos. Tras procesar la información recogida en el tomógrafo PET se obtienen imágenes tridimensionales o volumétricas y/o tomográficas o seccionales paralelas a los principales planos del cuerpo: sagital, coronal y transversal. La mayoría de los tomógrafos PET permiten adquirir y reconstruir estudios tanto en modo 2D como 3D.

La interpretación de las imágenes PET puede hacerse de forma cualitativa o visual y semicuantitativa, utilizando índices de captación como el SUV (“Standardized Uptake Value” o valor de captación estándar), que se define como el cociente entre la captación de FDG en la lesión y la captación media en el resto del organismo. El cálculo del SUV está influenciado por multitud de factores (dosis inyectada, peso del paciente, distribución de la FDG en el organismo, momento de adquisición del estudio, niveles de glucosa endógenos, tamaño de la lesión, tamaño y localización de la región de interés sobre la lesión). El SUV permite complementar la información diagnóstica y facilita la comparación de los estudios evolutivos, este parámetro es útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual y puede ayudar a la diferenciación entre lesiones benignas y malignas (valor de corte 2,5-3,0) (7,8).

Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía Axial Computerizada (PET-TAC)

La tecnología PET-TAC consta de un tomógrafo híbrido que combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo que aporta información anatómica y funcional simultáneamente. Además, en un tomógrafo PET-TAC los datos de la TAC se emplean para corregir la atenuación fotónica la dispersión de la radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET.

La PET proporciona imágenes funcionales y permite estudiar de forma cualitativa e incluso medir y cuantificar diversos procesos bioquímicos en función del radiofármaco utilizado. Pero aunque la PET tiene una gran resolución de contraste, su resolución espacial es baja. Por el contrario, la TAC constituye una técnica de imagen estructural con una alta resolución espacial. Que permite un reconocimiento anatómico casi exacto y que cuando se administra contraste intravascular ofrece información sobre el flujo vascular y sobre la permeabilidad tisular. Sin embargo, las imágenes TAC presentan serias limitaciones en determinadas circunstancias, como en la diferenciación entre tejido tumoral o fibrótico

consecuencia de tratamientos recibidos previamente, o en la caracterización de adenopatías tumorales que no hayan sufrido cambios de tamaño, o en la valoración de metástasis hepáticas isodensas (9,10).

El combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TAC, que co-registra de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra. En general, en la valoración de patología neoplásica, la PET permite discriminar entre tejido tumoral maligno y tejido sano, mientras que la TAC aporta la información necesaria para localizar y definir anatómicamente los tejidos tumorales (9,10).

2-[18F]-fluor-2-desoxi-D-glucosa (FDG)

El radiofármaco PET más utilizado con fines clínicos es la FDG, un análogo de la glucosa, en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de 18F. Su utilización clínica se debe a su aplicabilidad para el estudio de un gran número de tumores y a su disponibilidad, ya que su estabilidad *in vitro* y el período de semidesintegración del 18F (110 minutos) permiten su transporte desde los centros con ciclotrón en donde se produce, a otros centros con tomógrafo PET (11,12).

Tras su administración por vía intravenosa, la FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada: los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT, “glucose transporter”), que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada. En el interior de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la FDG se fosforila a FDG-6-fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno. Además, la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos. Por estas razones, se puede afirmar que la FDG sufre un atrapamiento metabólico en la célula y éste es el fundamento que posibilita su detección.

Por otra parte, las células tumorales presentan, respecto a las células normales: una elevada tasa de glicólisis, un mayor número de transportadores de membrana para la glucosa secundario a una activación de los genes que los codifican, y una hiperactividad de enzimas como la hexoquinasa, la piruvato deshidrogenasa y la fosfofructoquinasa. Todos estos factores condicionan la gran capacidad para la detección de las células tumorales con FDG (11,12).

La captación de FDG pone en evidencia la viabilidad tumoral y presenta una relación directa con el grado de malignidad y proliferación tumoral. No obstante, existe una diversidad de factores y circunstancias que modifican la captación de FDG y que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar las imágenes del estudio (origen histológico, grado de diferenciación, masa de células viables, forma de crecimiento, grado de hipoxia, tejido de granulación peritumoral) (11,12).

La captación de FDG no es específica de los tejidos tumorales, pues los tejidos normales y otros tejidos patológicos no tumorales (procesos inflamatorios e infecciosos) pueden captar la FDG. También puede haber lesiones tumorales que no capten FDG. Dentro de las causas de no visualización de las lesiones malignas se han descrito la existencia de niveles elevados de glucosa endógena que compite con la FDG en su incorporación celular, el pequeño tamaño, la composición, las características celulares del tumor y la localización.

Metodología básica en los estudios con FDG

La preparación del paciente requiere ayunas de al menos 4-6 horas. En este período beberán agua y podrán tomar su medicación habitual. Se les recomendará evitar ejercicios físicos previos a la exploración. En caso de pacientes diabéticos, deberán tomar las medidas necesarias para encontrarse en situación de normoglicemia (13-16).

En las pacientes en edad fértil debe descartarse la posibilidad de embarazo. A las mujeres en período de lactancia se les recomendará la interrupción de ésta durante las 24 horas siguientes a la administración de la FDG.

Unos 15 minutos antes de la inyección del radiofármaco se administrará un miorrelajante para disminuir la captación muscular fisiológica. Con glucemias elevadas (>160-180 mg/dL) se recomienda tomar medidas para normalizar sus niveles. El paciente estará tumbado en una camilla en una habitación confortable y en penumbra alrededor de una hora. Beberá al menos un litro de agua para una adecuada hidratación y eliminación de la FDG. Antes de la exploración deberá vaciar la vejiga urinaria. En caso de tumores pélvicos, puede ser conveniente el sondaje vesical y administración de un diurético para disminuir la visualización renal y ureteral (13-16).

La dosis a administrar de FDG varía entre 2 y 10 MBq/Kg, dependiendo del tipo de instrumentación empleada para la tomografía. Se recomienda canalizar una vena periférica y realizar lavado con suero fisiológico antes y después de la inyección de FDG para asegurar la correcta administración. No se han descrito fenómenos de intolerancia ni reacciones anafilácticas a la FDG (13-16).

La adquisición del estudio PET suele hacerse 45-60 minutos después de la inyección de la FDG. En ese momento se ha alcanzado la fase de meseta en la captación de FDG en casi todos los tumores y la relación tumor/tejido sano es lo suficientemente alta para la detección con la PET. El campo de adquisición de las imágenes deberá incluir todas las regiones sospechosas y de más probabilidad de diseminación tumoral. A modo de orientación se recomienda realizar una exploración de cuerpo completo incluyendo desde conducto auditivo externo a tercio superior de fémur (13-16).

Valoración de la respuesta al tratamiento

Generalmente, la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante se realiza con técnicas de imagen como la tomografía axial computerizada (TAC) y la ecografía endoscópica (EUS), basándose en criterios morfológicos de aumento o disminución del tamaño de la masa tumoral y en la aparición de nuevas lesiones. Entre las limitaciones que presentan estas técnicas están que las modificaciones en el tamaño de las lesiones requieren de cierto tiempo para producirse y la dificultad para diferenciar entre atelectasias, fibrosis, inflamación, necrosis o persistencia de tejido tumoral (17,18).

Este problema puede solventarse con técnicas de imagen funcionales, como la PET, ya que la respuesta metabólica del tumor es más precoz que la aparición de los cambios morfológicos. La FDG es un análogo de la glucosa cuya captación se correlaciona con la presencia de células viables en el tumor. Si la captación de FDG refleja el potencial de crecimiento del tumor, los cambios en la captación después del tratamiento neoadyuvante se pueden interpretar como predictivos de la respuesta al mismo. La PET-FDG puede utilizarse tanto de forma precoz en la valoración de la respuesta durante el tratamiento, como de forma tardía al finalizar la terapia (19,20).

La PET-FDG permitiría la identificación de las pacientes que no responden a la terapia neoadyuvante en estadios precoces del tratamiento, evitando que recibieran terapias costosas y potencialmente inútiles que pueden acompañarse de efectos indeseables sin frenar la progresión de la enfermedad (21-25). Actualmente, la terapia de los pacientes oncológicos tiende a ser cada vez más individualizada, de modo que se ajuste el tratamiento a su situación clínica, evitando terapias innecesarias y la aparición de efectos secundarios derivados del tratamiento (26).

Objetivos

El objetivo del presente informe fue evaluar el rendimiento de la tomografía de positrones (PET o PET-TAC) con 18F-fluordesoxiglucosa, como prueba diagnóstica, en la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de esófago, con cáncer de mama o con cáncer de pulmón de células no pequeñas, en términos de:

1. Validez diagnóstica.
2. Utilidad clínica.

Material y Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura.

Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Se realizó la búsqueda bibliográfica entre julio y agosto de 2006, con un límite temporal de recuperación establecido en el año 1999. Esta fecha se decidió por consenso, estableciendo que en la evaluación de la tecnología PET, un periodo de 6 años era tiempo suficiente para asegurar cambios sustanciales en esta técnica. De modo que se excluyeron de la búsqueda todos los estudios anteriores a 1999, y se incluyeron todos los estudios publicados hasta la fecha de la búsqueda. No se establecieron restricciones idiomáticas en el desarrollo de la búsqueda de artículos.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) sistematiza la ejecución de una búsqueda bibliográfica en el contexto de la evaluación de tecnologías sanitarias, según el Protocolo COSI (*Core Standard Ideal*) (27). Se utilizaron las bases de datos de MEDLINE, EMBASE y Cancer-Gov, adaptando en cada caso la estrategia de búsqueda que más conviniera, para la obtención de los estudios primarios que cumpliesen los criterios de inclusión y exclusión.

La selección de palabras clave se estableció mediante el uso del lenguaje controlado (tesauros) específico de cada base de datos y lenguaje libre, combinando los términos elegidos con los operadores booleanos y de truncamiento adecuados. Las diferentes estrategias de búsqueda se detallan en el Anexo 1. Del mismo modo, se realizó una búsqueda centrada en revisiones en las bases de datos de la Cochrane Library, de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHSEED (National Health Service-Economic Evaluation Database), HTA (Health Technology Assessment Database), la ClinicalTrials.gov del National Institute of Health, la NCI (National Cancer Institute)-Database y las bases de datos del CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas): IME (Índice Médico Español). Se completó la búsqueda mediante una revisión manual a partir de las listas de referencia de los artículos encontrados y de las tablas de contenidos de las principales revistas relacionadas con el tema evaluado^α.

^α *Lancet Oncol, Ann Oncol, BMC Oncol, J Clin Oncol, Thorax, Chest, Ann Thorac Surg, J Thorac Cardiovasc Surg, Ann Surg Oncol, Eur J Surg Oncol, Gynecol Oncol, Int J Gynecol Cancer.*

Para la gestión bibliográfica de todas las referencias obtenidas se utilizó el programa Reference Manager v. 10.

Selección de estudios

Los artículos fueron seleccionados para su evaluación en esta revisión sistemática, según los criterios de inclusión y exclusión que se reflejan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Criterios de inclusión y cribado de los estudios

- Artículos que evalúen la respuesta al tratamiento neoadyuvante* de pacientes con cáncer de esófago, con cáncer de mama o con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) mediante PET o PET-TAC, sin limitación del idioma.
- Puede tratarse de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, Informes de agencias, o cohortes prospectivas.
- Pacientes con carcinoma de esófago, de mama o CPCNP probados, subsidiarios de tratamiento neoadyuvante. No intervenidos. Mínimo número pacientes 10.
- Estudios FDG-PET en tomógrafo PET dedicado o equipos híbridos PET-TAC previo y/o tras tratamiento neoadyuvante.
- Cuya prueba de referencia sea la disponibilidad de muestra anatomopatológica confirmatoria, exista un seguimiento clínico evolutivo mínimo de 1 año o presenten estudios con otras técnicas de imagen (RM, TAC, radiología de tórax, ecoendoscopia, ecografía, mamografía, otros radiotrazadores).
- Estudios que contengan resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, eficacia, efectividad clínica, o datos del manejo del paciente.

*Se entiende por tratamiento neoadyuvante similares como tratamiento preoperatorio, tratamiento de inducción.

Tabla 2. Criterios de exclusión

- Artículos que traten de revisiones narrativas, comentarios, editoriales, opinión, resúmenes de congresos, casos clínicos, imágenes de interés o se trate de artículos duplicados (ampliación de series) en cuyo caso se evaluará el más reciente.
- Artículos cuyo tema principal no esté relacionado con el que se pretende evaluar (Otras patologías, otras técnicas de imagen).
- Experimentación en no humanos.
- Cuando la PET se analice con radiofármacos distintos de FDG como única prueba o utilicen radiofármacos no emisores de positrones como único método de evaluación, o se trate de tecnología de gammacámaras de coincidencia o anillos parciales. O no exista comparación con otras técnicas de imagen, ni seguimiento, ni prueba oro de referencia.

Análisis de los artículos y evaluación de la calidad

La calidad metodológica de los artículos seleccionados para su lectura completa fue evaluada usando para ello el cuestionario QUADAS (28,29) del Center of Review and Dissemination (CRD), adaptado al castellano, que se muestra en el Anexo 2. Para la extracción de los datos de calidad metodológica y científica y validez diagnóstica de los estudios seleccionados a texto completo se utilizó un formulario específico de recogida basado en los informes del CRD.

La extracción de datos de los artículos definitivos se obtuvo a partir de una serie de tablas diseñadas *ad hoc*. Se recogieron datos de información general sobre el artículo (autor, revista y año de publicación), tipo de estudio, objetivo principal del estudio, prueba de referencia (“gold standard”), resultados, características de los pacientes, tipo y subtipo histológico, equipos diagnósticos empleados y sus características, así como los protocolos de procedimiento, resultados cualitativos y cuantitativos de la PET-FDG. Los estudios que incluían medidas de resultados de los principales parámetros diagnósticos (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, etc.) se corroboraron y extrajeron, y si no se calcularon a partir de los datos primarios reflejados en el texto, cuando fue posible (Epidat 3.1, y SPSS 13.0). Para la realización de meta-análisis de los resultados se utilizó el programa Metadisc Beta 1.1.1.1.

Resultados

Identificación y selección de los artículos

Cáncer de esófago

El número de artículos primarios localizados ascendió inicialmente a 237 publicaciones, que tras la eliminación de todas las referencias duplicadas, quedó reducido a un total de 148 artículos.

Dos investigadores (CRF y ACRA) realizaron un primer cribado de las referencias obtenidas en la búsqueda a partir del título y contenido de los resúmenes, para evaluar si se ajustaban a los criterios de inclusión anteriormente citados^β.

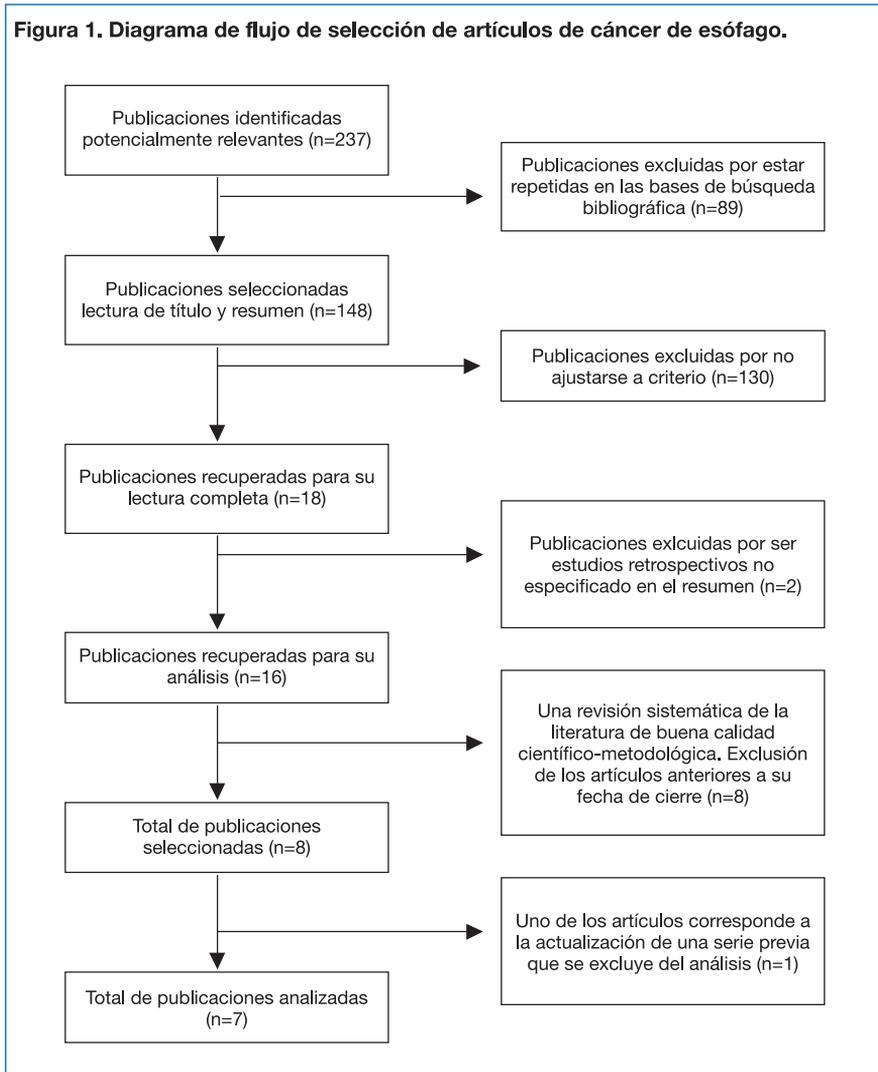
Del total de resúmenes obtenidos se seleccionaron 18 artículos a lectura completa. Tras su lectura inicial se encontró que 2 de ellos eran estudios retrospectivos (no reflejado en el resumen), por lo que fueron excluidos de la selección. Otros dos artículos compartían pacientes, y se recuperó para el análisis la serie más amplia y actualizada.

Entre la bibliografía seleccionada, uno de los artículos era una revisión sistemática de la literatura (30) que analiza la utilidad de diferentes técnicas de imagen, incluida la PET-FDG, en la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de esófago. Confirmada la calidad científica y metodológica de la misma, se decidió actualizar los resultados de esa revisión, partiendo de la fecha de cierre de este artículo, y obviando los estudios anteriores a esa fecha.

El número definitivo de publicaciones seleccionadas para el análisis de esta revisión quedó reducido a 7 artículos (31-37), como se muestra en la Figura 1.

^β Los artículos excluidos, y los motivos de exclusión pueden ser solicitados a la agencia mediante correo electrónico (aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de artículos de cáncer de esófago.



Cáncer de mama

El número de artículos primarios localizados ascendió inicialmente a 463 publicaciones, que tras el cribado de posibles referencias duplicadas, quedó reducido a un total de 338 artículos.

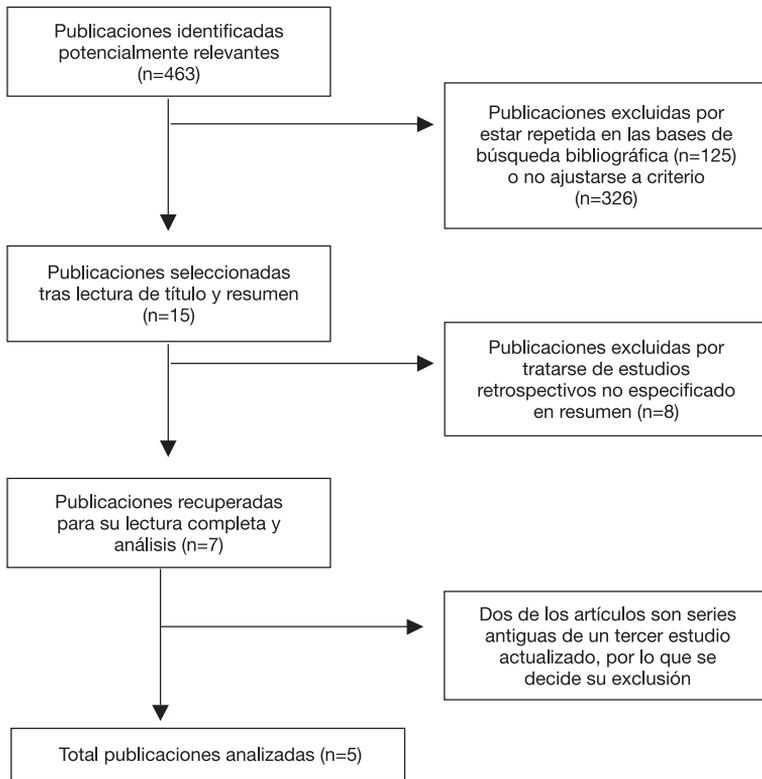
Dos investigadores (CRF y ACRA) realizaron un primer cribado de las referencias obtenidas en la búsqueda a partir del título y contenido de los resúmenes, para evaluar si se ajustaban a los criterios de inclusión anteriormente citados^δ.

De los 338 resúmenes obtenidos, 326 no se ajustaron a los criterios de selección tras la lectura inicial de los mismos. Un total de 15 artículos fueron seleccionados para su lectura completa. De éstos, 8 eran estudios retrospectivos no especificados en el resumen, por lo que igualmente se excluyeron de la selección inicial. De los 7 estudios restantes 3 resultaron ser una misma serie de pacientes que se actualizaban en publicaciones sucesivas. Por este motivo los dos estudios iniciales se eliminaron de la selección. El número definitivo de artículos seleccionados para el análisis de esta revisión quedó reducido a 5 estudios, como se muestra en la Figura 2 (38-42).

No se localizaron revisiones sistemáticas de la literatura que analizaran aspectos relacionados con la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama.

^δ Los artículos excluidos, y los motivos de exclusión pueden ser solicitados a la agencia mediante correo electrónico (aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

Figura 2. Diagrama de flujo de selección de artículos de cáncer de mama.



Cáncer de pulmón

El número de artículos primarios localizados ascendió inicialmente a 497 publicaciones, que tras la eliminación de todas las referencias duplicadas, quedó reducido a un total de 322 artículos.

Dos investigadores (CRF y ACRA) realizaron un primer cribado de las referencias obtenidas en la búsqueda a partir del título y contenido de los resúmenes, para evaluar si se ajustaban a los criterios de inclusión anteriormente citados^γ.

Del total de resúmenes obtenidos se seleccionaron 13 artículos a lectura completa. Tras su análisis se encontró que 2 de ellos eran estudios retrospectivos (no reflejado en el resumen) y otro no reflejaba datos específicos de los resultados de la PET-FDG, tras el tratamiento neoadyuvante de pacientes CPCNP, por lo que fueron igualmente excluidos.

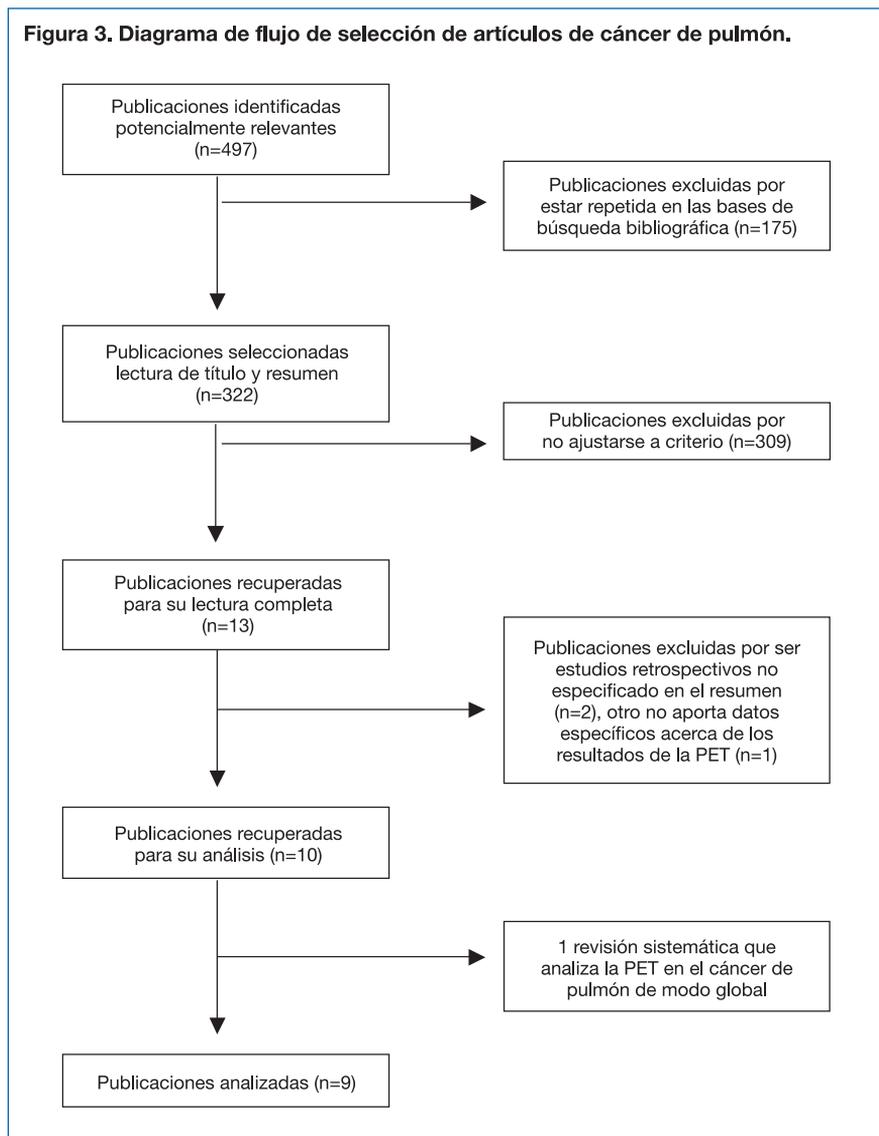
Entre la bibliografía seleccionada uno de los artículos era una revisión sistemática de la literatura (43), que analiza la PET en el pronóstico y valoración de la respuesta terapéutica en el cáncer de pulmón. Se excluyó para el análisis de los datos al abarcar más aspectos de la tecnología PET en el cáncer de pulmón que los que esta revisión pretende, pero si se incluyó en la discusión.

El número definitivo de artículos seleccionados para el análisis de esta revisión quedo reducido a 9 estudios (44-52) como se muestra en la Figura 3.

Dos de los artículos seleccionados, comparten parcialmente la serie de pacientes que publican (46,51), pero analizan aspectos diferentes del posible resultado de la PET-FDG (uno realiza un análisis dinámico-precoz y lo correlaciona con el metabolismo glucídico de las células tumorales (46), mientras que el otro analiza los resultados de los estudios convencionales de la PET) (51), y se decidió su inclusión para análisis.

^γ Los artículos excluidos, y los motivos de exclusión pueden ser solicitados a la agencia mediante correo electrónico (aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

Figura 3. Diagrama de flujo de selección de artículos de cáncer de pulmón.



Evaluación de la calidad metodológica

Dos investigadores (CRF, ACRA) evaluaron la calidad metodológica de los estudios de forma independiente usando para ello el cuestionario QUADAS, las discrepancias observadas se solventaron por consenso, tras considerar una nueva lectura a texto completo (Tablas 3, 4 y 5).

Descripción de los estudios

Cáncer de esófago

Puesto que era uno de los criterios de inclusión explicitados, todos los artículos analizados son prospectivos y en seis se realizó el reclutamiento de los pacientes de forma consecutiva (31-36). Cuatro de los estudios son europeos, (31,35-37) dos estadounidenses (32,33) y uno asiático (34). El rango temporal de desarrollo de los estudios oscila entre 1999 y 2005, aunque hay dos artículos que no lo especifican (36,37). El objetivo principal de los estudios es determinar la utilidad de la PET-FDG para predecir la respuesta histológica a la terapia neoadyuvante en pacientes con CE al finalizar la terapia (31,33,34) o de forma precoz durante el tratamiento (35-37). En un estudio, el objetivo principal definido es determinar la utilidad de la PET-TAC en la reestadificación de los pacientes al finalizar la quimioterapia neoadyuvante (32).

La población estudiada asciende a un total de 248 pacientes con CE, la mayoría en estadios IIA-III. El número de pacientes por estudio oscila entre 20 y 64, con una edad media entre 53,7 y 68 años (rango 29-76). La relación hombre/mujer es de 4,9. Los tipos histológicos más frecuentes son los adenocarcinomas (148) y los carcinomas epidermoides (97). (Tabla 6)

Dentro de las estrategias terapéuticas recibidas, la mayoría de los pacientes reciben quimiorradioterapia sola (31-34,36) o combinada con hipertermia (35) con diferentes esquemas, aunque la mayoría contienen cisplatino. La dosis de radioterapia preoperatoria varía entre 36 y 59 Gy. En un estudio de adenocarcinomas de la unión esófago-gástrica se utilizó sólo quimioterapia (37). En 213 pacientes se realiza cirugía después del tratamiento neoadyuvante (85,9%).

En todos los estudios se practica un PET-FDG pretratamiento, en seis se hace un estudio al final de la terapia neoadyuvante (31-34,36,37) y en tres se realiza a las dos semanas de tratamiento (35-37). El tiempo de espera entre la finalización del tratamiento y el PET-FDG oscila entre 2,7 y 4 semanas. El tiempo transcurrido entre la realización del PET-FDG y la cirugía sólo lo recogen dos artículos, y en ambos es menor a una semana (36,37) (Tabla 7).

En cuanto al equipamiento utilizado, seis de los siete estudios usan tomógrafos PET (31,33-37) y tan sólo un estudio utiliza un equipo híbrido PET-TAC (32).

Todos los artículos mencionan la marca del equipamiento utilizado para realizar los estudios PET o PET-TAC, pero sólo cuatro aportan información de las características intrínsecas de resolución espacial de los mismos (31,33-37). En lo que respecta a los protocolos de realización de los estudios, en un artículo la dosis de FDG administrada se ajusta al peso del paciente (5 MBq/Kg) (31) y en el resto oscila entre 250 y 740 MBq (32-37) El tiempo de ayunas antes de la exploración oscila entre 4 y 12 horas, y en cinco estudios se determinó la glucemia antes de la administración de la FDG (31,33,34,36,37) aunque en ninguno se establece la hiperglucemia como factor de exclusión para realizar la prueba. Los tiempos de reposo de los pacientes antes de realizar el estudio de imagen oscilan entre los 40 y 90 minutos. En la adquisición de imágenes, todos utilizan corrección de atenuación, pero tan sólo 5 especifican el tiempo de adquisición (entre 5 y 20 minutos por "bed") (31,34-37). En cinco estudios la exploración se realiza a cuerpo completo (31-34,36), en uno se limita a la región del tumor (37), y en un estudio se realizan ambas exploraciones (35).

En todos los artículos se interpretan los estudios mediante un análisis semicuantitativo, con cálculo del SUV, y además en dos se hace un análisis visual (31,33) (Tabla 8).

En la Tabla 9 se presentan los resultados de validez diagnóstica para la persistencia de enfermedad residual tanto en el tumor primario como en las adenopatías, según los diferentes criterios de interpretación utilizados en los artículos incluidos en la revisión. El rango de valores obtenido para la valoración de la respuesta tumoral en tumor primario para la sensibilidad varió entre 27,3%- 93,3%, la especificidad entre 41,7%-95,2%, el valor predictivo positivo entre 70,8%-93,3% y el valor predicativo negativo entre 71,4%-93,5%. Para la valoración de la afectación ganglionar los rangos obtenidos resultaron 16,0%-67,5%, 85,7%-100%, 33%-100% y 91,7%-93,3%, respectivamente.

En la Tabla 10 se comparan los resultados de la PET-FDG con las técnicas de imagen convencionales.

En la Tabla 11 se recogen los artículos que realizan análisis semicuantitativo de los estudios PET-FDG utilizando el SUV para diferenciar pacientes respondedores de no respondedores al tratamiento neoadyuvante. El SUV se define como un valor de corte en el estudio post-tratamiento neoadyuvante, o como el porcentaje de disminución del valor del SUV entre el estudio pretratamiento y el segundo estudio PET.

Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica de artículos de cáncer de esófago.

Artículo	Ítem														Concordancia (%)	Puntuación	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		S - V - D	Total
Brink 2004	+	-	+	0	+	+	+	+	+	0	0	+	-	+	100	6-1-2	9
Cerfolio 2005	+	+	+	0	-	0	+	+	-	+	0	+	-	+	85,7	5-2-1	8
Levine 2006	+	0	+	0	-	+	+	+	+	0	+	+	-	+	85,7	6-1-1	9
Song 2005	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	-	+	100	7-2-2	11
Westerterp 2006	+	+	+	0	-	+	+	+	+	0	+	+	-	+	100	6-2-2	10
Wieder 2004	+	-	+	+	-	+	+	+	+	0	+	+	-	+	85,7	7-1-2	10
Wieder 2005	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	64,3	8-1-1	11

+: Si; -: No; 0: incierto; S: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la probabilidad de sesgo (3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14); V: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la variabilidad (1, 2); D: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la descripción (8, 9, 13).

Tabla 4. Evaluación de la calidad metodológica de artículos de cáncer de mama.

Artículo	Item														Concordancia (%)	Puntuación	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		S - V - D	Total
Burcombe 2002	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	0	+	-	+	92,8	8 - 0 - 1	9
Kim 2004	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	-	+	85,7	7 - 2 - 2	11
Schelling 2000	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	0	0	-	+	85,7	5 - 2 - 2	9
Smith 2000	+	-	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	92,8	8 - 1 - 2	11
Tseng 2004	+	-	+	0	+	+	+	+	+	0	0	-	-	+	85,7	5 - 1 - 2	8
Rousseau 2006	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	-	+	100	8 - 2 - 2	12

+; Si; -; No; 0: incierto; S: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la probabilidad de sesgo (3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14); V: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la variabilidad (1, 2); D: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la descripción (8, 9, 13).

Tabla 5. Evaluación de la calidad metodológica de artículos de cáncer de pulmón.

Artículo	Item														Concordancia (%)	Puntuación	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		S - V - D	Total
Cerfolio 2003	+	-	+	0	-	-	+	-	0	0	+	-	+	5	4-1-0	5	
Cerfolio 2006	+	+	+	+	-	-	+	+	0	0	+	-	+	9	5-2-2	9	
Choi 2002	+	-	+	+	+	+	+	+	0	0	+	-	+	9	7-1-1	9	
De Leyn 2006	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	11	8-1-2	11	
Hoekstra 2005	+	-	+	na	+	+	+	+	0	+	+	-	+	9	7-1-1	9	
Ohtsuka 2006	+	-	+	0	+	+	+	+	0	0	0	-	+	8	5-1-2	8	
Port 2004	+	-	+	+	+	+	+	-	0	0	+	-	+	8	7-1-0	8	
Ryu 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	11	8-2-1	11	
Yamamoto 2006	+	-	+	+	+	+	+	+	+	0	+	-	+	10	7-1-2	10	

+: Si; -: No; 0: incierto; S: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la probabilidad de sesgo (3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14); V: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la variabilidad (1, 2); D: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la descripción (8, 9, 13).

Tabla 6. Características de los estudios y pacientes incluidos: cáncer de esófago

Autor	Tipo de estudio	Pacientes (n°)	PET o PET-TAC	Hombre/ Mujer	Edad (rango)	Estadio						Tipo histológico		
						I	II A	II B	III	IV A	IV B	Epiderm	Adenoc	Otros
Brink 2004	Prospectivo: 1999/2002. Reclutamiento consecutivo. Alemania.	20	PET	17/3	53,7 (36-68)	-	5	15	--	--	--	7	13	--
Cerfolio 2005	Prospectivo: VIII-2002/VI-2004. Reclutamiento consecutivo. USA.	48	PET-TAC	41/7	68 (48-76)	-	22	5	17	3	1	5	43	--
Levine 2006	Prospectivo: I-2000/VIII-2004. Reclutamiento consecutivo. USA.	64	PET	53/11	60,6 (42-84)	2	15	10	25	8	4	9	52	3
Song 2005	Prospectivo: VII-2001/VII-2004. Corea del Sur	32	PET	29/3	63 (45-74)	-	20	12	--	--	--	32	--	--
Westertep 2006	Prospectivo: VIII-2003/I-2005. Reclutamiento consecutivo. Holanda.	26	PET	24/2	61 (29-73)	-	9	2	15	--	--	6	20	--
Wieder 2004	Prospectivo. Reclutamiento consecutivo. Alemania.	38	PET	27/11	60 (51-73)	-	8	3	27	--	--	38	--	--
Wieder 2005	Prospectivo. Reclutamiento consecutivo. Alemania.	20	PET	15/5	59 (42-73)	-	--	--	--	--	--	--	20	--

Tabla 7. Tratamientos previos y momento de realización de la prueba diagnóstica: cáncer de esófago									
Autor	n°	Tratamiento	Quimioterapia	Radioterapia (Gy)	Cirugía	Estudios PET o PET-TAC	Intervalo		PET Cirugía
							Fin	tratamiento-PET	
Brink 2004	20	QT+RT: 20	Cisplatino/Fluorouracilo: 20	36	20	Antes QT+RT: 20 Final QT+RT: 20	2,7±0,6 semanas	---	---
Cerfolio 2005	48	QT+RT: 48	Cisplatino: 48	<50 (n: 22) >50 (n: 26)	41	Antes QT+RT: 48 Final QT+RT: 48	27 días	---	---
Levine 2006	64	QT+RT: 62	Cisplatino/Fluorouracilo: 38 Carboplatino/Fluorouracilo: 8 Carboplatino/Paclitaxel: 3 Fluorouracilo: 2 Fluorouracilo/Mitomicina C: 2 Desconocido: 9	45-54 (n: 42) 59 (n: 22)	44	Antes QT+RT: 57 Final QT+RT: 50 Antes/Final QT+RT: 46	4-6 semanas	---	---
Song 2005	32	QT+RT: 32	Cisplatino/Capecitabina: 24 Cisplatino/Fluorouracilo: 8	45,6 (n: 7) 46,0 (n: 25)	32	Antes QT+RT: 32 Final QT+RT: 32	3-4 semanas	---	---
Westerterp 2006	26	QT+RT+HT: 26	Carboplatino/Paclitaxel: 26	41,4	24	Antes QT+RT: 26 2 semanas Tto: 17	6 días	---	---
Wieder 2004	38	QT+RT: 38	Fluorouracilo: 38	40	33	Antes QT+RT: 38 2 semanas Tto: 27 Final QT+RT: 38	3-4 semanas	<1 semana	<1 semana
Wieder 2005	20	QT: 20	Cisplatino/Fluorouracilo: 20	--	19	Antes QT+RT: 20 2 semanas Tto: 19 Final QT+RT: 14	3-4 semanas	<1 semana	<1 semana

HT: hipertermia. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. Tto: tratamiento

Tabla 8. Características técnicas de la PET de los estudios incluidos: cáncer de esófago									
Autor	Equipo	Resolución espacial FWHM	T° de reposo	Dosis FDG (MBq)	Exploración	T° de adquisición (T° emisión/bed)	Ayunas Hiperglucemia	Interpretación PET	Fabricante
Brink 2004	PET	4,2 mm	90 min	5 Kg/peso	Cuerpo completo	8 min	12 horas <5,5 mMol/L	Visual SUV	Siemens ECAT EXACT
Cerfolio 2005	PET-TAC	---	60 min	555	Cuerpo completo	---	4 horas	SUV	GE Discovery LS
Levine 2006	PET	6-8 mm	60 min	555-740	Cuerpo completo	---	4 horas <150 mg/mL	Visual SUV	GE Advance
Song 2005	PET	7,0 mm	60 min	555	Cuerpo completo	6 min	6 horas 130 mg/dL	SUV	Siemens ECAT EXACT HR+
Westerterp 2006	PET	5,0 mm	---	250-370	Cuerpo completo Tórax	5 min	6 horas	SUV	Siemens ECAT EXACT HR+
Wieder 2004	PET	---	60 min	300-400	Cuerpo completo	7 min	6 horas <150 mg/dL	SUV	Siemens ECAT EXACT
Wieder 2005	PET	---	40 min	300-370	Tumor	20 min	6 horas <150 mg/dL	SUV	Siemens ECAT EXACT

FWHM: full width half maximum. min: minutos. SUV: valor de captación estándar.

Tabla 9. Resultados de validez diagnóstica de la PET: cáncer de esófago.

Autor	Análisis PET	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Cerfolio 2005	SUV $\geq 2,5$ post QT+RT:				
	- Respuesta completa (TONOMO).	86,7 (83,2-90,1)	87,9 (86,3-89,5)	76,5 (73,4-79,5)	93,5 (91,9-95,2)
	- Adenopatías (N1).	62,5 (56,0-68,9)	100 (98,5-100)	100 (90,0-100)	91,7 (90,2-93,1)
	- Metástasis (M1a).	33,3 (24,8-41,9)	97,6 (96,4-98,8)	66,7 (49,7-83,7)	91,1 (89,9-92,3)
Levine 2006	Tumor (T):				
	- SUV 4, post QT+RT.	61,3	60,0	82,6	33,3
	- \downarrow SUV >10 , pre/post QT+RT.	89,5 (86,7-92,2)	41,7 (37,3-46,0)	70,8 (68,6-73,0)	71,4 (64,1-78,8)
	- \downarrow SUV 40%, pre/post QT+RT.	36,8 (34,1-39,6)	91,7 (87,4-95,9)	87,5 (81,1-93,9)	47,8 (45,5-50,1)
	Adenopatías (N), análisis visual:				
	- Mediastínicas.	50	85,7	33,3	92,3
	- Perigástricas.	25	100	---	90
	- Celíacas.	14,3	93,3	50,0	82,4
	- Metástasis (M), análisis visual.	83,3	88,2	55,6	96,7
	- Invasión gástrica, análisis visual.	100	95,7	88,9	100
Song 2005	SUV $\geq 2,5$ post QT+RT:				
	- Tumor (T).	27,3% (22,6-31,9)	95,2% (92,8-97,7)	75,0% (62,2-87,7)	71,4% (69,5-73,3)
	- Adenopatías (N).	16,0% (13,9-18,1)	97,6% (97,5-97,8)	36,4% (31,6-41,1)	93,3% (93,1-93,4)
Westerterp 2006	Tumor \downarrow SUV $\geq 31\%$, 2 semanas tratamiento.	75% (68,6-81,4)	75% (68,6-81,4)	75% (68,6-81,4)	75% (68,6-81,4)
Wieder 2004	Tumor \downarrow SUV $\geq 30\%$, 2 semanas tratamiento.	93,3% (89,9-96,7)	87,5% (81,1-93,9)	93,3% (89,9-96,7)	87,5% (81,1-93,9)
	Tumor \downarrow SUV $\geq 52\%$, precirugía.	89	57	---	---

IC: intervalo de confianza. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. SUV: valor de captación estándar. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 10. Comparación PET y TIC: cáncer de esófago.

Autor	Análisis	Técnica de imagen	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
Cerfolio 2005	Respuesta completa	PET	87	88	76	94	88
		TAC	27	91	57	73	71
		EUS	20	94	60	67	70
	Adenopatías (N1)	PET	63	100	100	92	93
		TAC	13	94	33	82	78
		EUS	13	94	33	82	78
	Metástasis (M1a)	PET	33	98	67	91	90
		TAC	0	100	0	88	88
		EUS	33	100	100	91	92
	Song 2005	Tumor (T)	PET	27	95	75	71
TIC			73	48	42	77	56
Adenopatías (N)		PET	16	98	36	93	91
		TIC	16	92	15	93	86
Westerterp 2005		PET	71-100	55-100	---	---	85 (IC 95%, 77-93)
		TAC	33-55	50-71	---	---	54 (IC 95%, 31-77)
		EUS	50-100	36-100	---	---	86 (IC 95%, 80-93)

EUS: ecografía endoscópica. TIC: técnicas de imagen convencionales. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 11. Resultados de los análisis semicuantitativos SUV: cáncer de esófago.

Autor	Valor SUV			Descenso SUV (%)		
	Respuesta	No respuesta	Valor P	Respuesta	No respuesta	Valor P
Brink 2004						
SUVpre vs SUV post:	5,9 ± 2,2 vs 2,0 ± 0,7		<0,03	63 ± 14		n.s.
- TRG 1	4,1 ± 2,5 vs 1,7 ± 1,1		<0,03	57 ± 13		n.s.
- TRG 2	6,1 ± 2,2 vs 1,8 ± 0,6		<0,03	66 ± 17		n.s.
- TRG 3	7,1 ± 1,6 vs 2,4 ± 0,4		<0,03	65 ± 8		n.s.
- TRG 4	6,4 vs 2,3		n.s.	64		n.s.
Song 2005						
- Pretratamiento	2,0-10,4	3,2-13,7	---			
- Final tratamiento	0,5-4,9	0,5-3,8	---	61,0 ± 32,1	58,4 ± 42,0	0,894
Westerterp 2006						
- Pretratamiento	0,25 (0,10-0,50)	0,22 (0,11-0,46)	n.s.			
- Tras 2 semanas de tratamiento	0,11 (0,06-0,16)	0,18 (0,10-0,44)	n.s.	44 (-75-2)	15 (-46-40)	0,05
Wieder 2004						
- Pretratamiento	9,6 ± 3,1	3,5 ± 2,4	0,23			
- Tras 2 semanas de tratamiento	5,3 ± 1,9	6,7 ± 2,1	0,11	44 ± 15	21 ± 14	0,0055
- Precirugía	2,7 ± 0,8	3,9 ± 1,4	0,017	70 ± 11	51 ± 21	0,011
n.s.: no significativo						

Cáncer de mama

Puesto que era uno de los criterios de inclusión explicitados, todos los artículos son prospectivos. Tres estudios son europeos (38,40,41) uno norteamericano (42) y otro asiático (39). El objetivo principal descrito en cuatro de los artículos es determinar la utilidad de la PET-FDG para predecir la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, de forma precoz durante el tratamiento (40,41) o al finalizar la terapia (38,39). En el estudio restante, el objetivo principal es determinar los cambios en el metabolismo del tumor primario, y su relación con la resistencia o respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (42).

La población estudiada asciende a un total de 147 mujeres, que corresponden a cánceres de mama localmente avanzados (CMLA) en estadios II y III. El número de pacientes por estudio oscila entre 10 y 50, con una edad media entre 46 y 50 años (rango 31-76).

Dentro de las estrategias terapéuticas recibidas por las pacientes todas reciben quimioterapia con diferentes esquemas, aunque la mayoría contienen antraciclinas (Tabla 12).

En cuanto al equipamiento, en los cinco artículos se utilizan tomógrafos PET, no se incluye ningún estudio que emplee equipos híbridos PET-TAC. Todos los artículos mencionan la marca del equipamiento utilizado y aportan información de las características de resolución espacial de los mismos.

En lo que respecta a los protocolos de realización de los estudios el rango de la dosis de FDG administrada varía entre 185 (41) y 555 (39) MBq, con un tiempo de reposo tras la inyección de 60 minutos (38-40). El tiempo de ayunas antes de la exploración oscila entre 4 y 8 horas, y en ningún estudio se recoge la hiperglucemia como factor de exclusión para realizar la prueba. En dos estudios la exploración se realiza a cuerpo completo (39-40), en tres se limita a mama y axila (38,41,42), y en uno se coloca a la paciente en posición decúbito prono (40). En dos artículos la adquisición de los PET-FDG se hace en modo dinámico (41,42), y en 4 se utiliza corrección de atenuación, para analizar las imágenes (38-40,42).

En todos los estudios se practica un PET-FDG pretratamiento, y en tres se hace un estudio al final de la terapia (38,39,41). En el resto se realiza después del primer y segundo ciclo (40,41), tras el quinto ciclo (41) y aproximadamente a los dos meses de la quimioterapia (40). En un estudio el tiempo de espera entre la finalización del tratamiento y el PET-FDG es de 21 días (rango 9-31) (38), mientras que en los demás no se especifica el tiempo transcurrido entre el último ciclo de quimioterapia y el estudio PET.

En tres artículos se interpretan los estudios mediante un análisis semicuantitativo (39-41), en un estudio con análisis visual (38), y en otro de forma cuantitativa (42).

En la Tabla 13 se recogen los artículos que realizan análisis semicuantitativo de los estudios PET-FDG utilizando el SUV, y sus correspondientes resultados de sensibilidad y especificidad para diferenciar pacientes respondedoras de no respondedoras, en los diferentes valores de corte aplicados.

Tabla 12. Características de las pacientes incluidas y tratamientos previos: cáncer de mama.														
Autor	Pacientes	n°	Edad (rango)	Estadio			Tamaño (cm)	Tipo histológico			Quimioterapia	Cirugía Tx/Mx	Respuesta histológica	
				II	III	---		Duc	Lob	Otro			Sí	No
Burcombe 2002	≥T2 CMLA	10	46 (36-58)	9	1	---	---	---	---	FEC: 9 Otros: 1	8/2	1	9	
Kim 2004	CMLA	50	46,5 (27-68)	30	20	---	3,5 (1,5-7,5)	47	---	3	33/17	27	23	
Schelling 2000	T>3 cm CMLA	22 (24)	50 (41-60)	---	---	---	5,5 (3,5-12)	22	2	---	11/13	7	17	
Smith 2000	T>3 cm CMLA T3,T4,TXN2	30 (31)	49 (31-72)	24	6	---	4,9 (1-8)	28	3	---	----	11	20	
Tseng 2004	CMLA	35	49 (32-76)	---	---	---	5,5 (1,9-11)	32	3	---	----	30	5	
Rousseau 2006	Estadio II-III	64	49 (32,8-75)	45	18	---	4,0 (1-10)	59	5	---	50/14	36	28	

CMLA: cáncer de mama localmente avanzado. Duc: ductal. Lob: lobulillar. Mx: mastectomía. Tx: tumorectomía.
AC: doxorubicina, ciclofosfamida. CVAP: ciclofosfamida, vinblastina, doxorubicina, prednisona. CVAP/D: ciclofosfamida, vinblastina, doxorubicina, prednisona, docetaxol.
DXel: docetaxol, capecitabina. EC: epirubicina, ciclofosfamida. ED: epirubicina, ciclofosfamida. ED: epirubicina, ciclofosfamida. ED: epirubicina, ciclofosfamida.
FEC: fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida, docetaxol. FAC: fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida. FEC: fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida. FEC/D: fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida, docetaxol.

Tabla 13. Resultados de los análisis semicuantitativos SUV: cáncer de mama.

Autor	Descenso SUV (%)		Valor p	Valor de corte (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
	Respuesta	No respuesta				
Kim 2004						
Final QT	82,7 ± 14,3	56,2 ± 29,6	0,0038	79	85,2	82,6
				88	100	56,5
Schelling 2000						
Tras 1 ciclo QT	81,2 ± 25,0	46,2 ± 5,0	<0,05	55	100	84,6
Tras 2 ciclos QT	90,1 ± 27,5	53,5 ± 34,5	<0,05	55	83,3	93,7
Smith 2000						
Tras 1 ciclo QT	----	----	=0,013	10	82,4	66,7
				20	90	74
Rousseau 2006						
Tras 1 ciclo QT	35,6 ± 16,2 / 59,6 ± 12,6	16,3 ± 20,9	0,00001	40	61	96
			0,0002	45	42	96
			0,0005	50	39	96
			0,0001	40	89	95
Tras 2 ciclos QT	47,9 ± 18,7 / 78,7 ± 8,4	22,6 ± 21,8	0,0001	45	77	89
			0,00001	50	69	89
			0,00001	40	88	73
Tras 3 ciclos QT	61,3 ± 26,0 / 86,3 ± 15,8	35,6 ± 21,4	0,00001	45	85	77
			0,00001	50	79	77

QT: quimioterapia. SUV: valor de captación estándar.

Cáncer de pulmón

Puesto que era uno de los criterios de inclusión explicitados, todos los artículos analizados son prospectivos y en tres se realizó el reclutamiento de los pacientes de forma consecutiva (44,45,47). Cinco de los estudios son estadounidenses (44-46,50,51), dos japoneses (49,52), y dos europeos (47,48). Sólo un estudio es multicéntrico (48). El objetivo principal descrito en seis de los artículos es determinar la utilidad de la PET-FDG para predecir la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con CPCNP al finalizar la terapia (44-46,49,50,52), o de forma precoz durante el tratamiento (48). En dos estudios, el objetivo principal definido es determinar la utilidad de la PET-FDG en la reestadificación de los pacientes al finalizar la quimioterapia neoadyuvante (47,51).

La población estudiada asciende a un total de 399 pacientes con CPCNP, la mayoría en estadio IIIA. El número de pacientes por estudio oscila entre 22 y 128, con una edad media entre 60 y 67 años (rango 30-81). La relación hombre/mujer es de 2,2. Los tipos histológicos más frecuentes son los adenocarcinomas (137) y los carcinomas epidermoides (118), en un estudio no se especifica la histología de los tumores primarios (44) (Tabla 14).

Dentro de las estrategias terapéuticas recibidas, el 67,8% de los pacientes reciben quimioradioterapia y el 32,2% sólo quimioterapia con diferentes esquemas, aunque la mayoría contienen platino. La dosis de radioterapia preoperatoria varía entre 30 y 62,5 Gy, aunque en un estudio no se especifica (45). En 280 pacientes se realiza cirugía después del tratamiento neoadyuvante (76,3%).

En todos los estudios se practica un PET-FDG pretratamiento, y en ocho se hace un estudio al final de la terapia neoadyuvante (44-46,49,52), sólo en uno se realiza durante el tratamiento después del primer y tercer ciclo de quimioterapia (48). El tiempo de espera entre la finalización del tratamiento y el PET-FDG oscila entre 2 y 4 semanas. El tiempo transcurrido entre la realización del PET-FDG y la cirugía varía entre 1 y 8 semanas. (Tabla 15)

En cuanto al equipamiento utilizado, siete de los nueve estudios usan tomógrafos PET (44,46,48-52), y tan sólo dos estudios utilizan equipos híbridos PET-TAC (45,47).

Todos los artículos mencionan la marca del equipamiento utilizado para realizar los estudios PET o PET-TAC, pero sólo cinco aportan información de las características intrínsecas de resolución espacial de los mismos (46-48,51,52). En lo que respecta a los protocolos de realización de los estudios, tan sólo uno de los nueve no aporta información de la dosis administrada de radiofármaco, ni del tiempo de reposo tras la inyección (50). En el resto de los estudios la dosis administrada es fija entre 370 y 555 MBq (44-46,48,51), o se ajusta al peso del paciente (entre 3 y 5,6 MBq/Kg) (47,49,52). Los tiempos de reposo de los pacientes antes de realizar el estudio de imagen oscilan entre los 45 y 75 minutos (predominando

la cifra de 60 minutos, en 3 de los estudios (45,49,52)). El tiempo de ayunas antes de la exploración oscila entre 4 y 6 horas, y sólo un estudio establece la hiperglucemia como factor de exclusión para realizar la prueba (180 mg/dl) (47). En dos artículos la adquisición de los PET-FDG se hace en modo dinámico (46,48), y tan sólo 4 estudios estáticos especifican el tiempo de adquisición (entre 5 y 10 minutos por “bed”) (45,47,49,51). En cuatro estudios la exploración se realiza a cuerpo completo (44,45,47,52), en tres se limita a tórax (46,48,51), y en un estudio se realizan ambas exploraciones (49). En un estudio se adquieren dos grupos de imágenes, precoces (1 hora postinyección) y tardías (2 horas postinyección) (52).

En cuatro de los artículos se interpretan los estudios mediante un análisis visual (47,48,51,52), aunque sólo en dos se especifican los criterios de interpretación (47,51). En siete se realiza un análisis semicuantitativo, con cálculo del SUV (44,45,48,50-52) o del CR (49), y en dos el análisis se hace de forma cuantitativa (46,48) (Tabla 16).

En la Tabla 17 se presentan los resultados de validez diagnóstica para la persistencia de enfermedad residual tanto en el tumor primario como en los ganglios mediastínicos, según los diferentes criterios de interpretación utilizados en los artículos incluidos en la revisión.

En la Tabla 17 se recogen los artículos que realizan análisis semicuantitativo de los estudios PET-FDG utilizando el SUV para diferenciar pacientes respondedores de no respondedores al tratamiento neoadyuvante. El SUV se define como un valor de corte en el estudio post-tratamiento neoadyuvante (3,0-4,5) (51,52) o como el porcentaje de disminución del valor del SUV entre el estudio pretratamiento y el post-tratamiento (50-75%) (45,51).

Sólo en tres estudios se comparan los resultados de PET-FDG y TAC en la reestadificación de las adenopatías mediastínicas (Tabla 18) (44,46,48).

Tabla 14. Características de los estudios y pacientes incluidos: cáncer de pulmón.

Autor	Tipo de estudio	Pacientes (n°)	PET o PET-TAC	Hombre/ Mujer	Edad (rango)	Estadio								Tipo histológico			
						0	I A	I B	II A	II B	III A	III B	IV	Epiderm	Adenoc	Otros	
Cerfolio 2003	Prospectivo: V-2000/III-2002. Reclutamiento consecutivo. USA.	34	PET	24/10	64 (43-76)	-	-	7	-	8	11	1	-	-	-	-	-
Cerfolio 2006	Prospectivo: IX-2002/III-2004. Reclutamiento consecutivo. USA.	128	PET-TAC	84/44	67 (34-78)	-	-	-	-	-	93	-	-	33	48	47	
Choi 2002	Prospectivo: IV-1992/1999. USA.	29	PET	16/13	60 (42-78)	-	-	-	-	2	18	5	2	9	13	8	
De Leyn 2006	Prospectivo: IV-2002/IV-2005. Reclutamiento consecutivo. Bélgica.	30	PET-TAC	24/6	64 (45-75)	-	-	-	-	-	30	-	-	17	13	-	
Hoekstra 2005	Prospectivo: I-1998/V-2001. Estudio multicéntrico. Holanda-Bélgica.	79	PET	33/44	63 (30-81)	-	-	-	-	-	47	-	-	19	16	12	
Ohtsuka 2006	Prospectivo: XII-2001/IX-2004. Japón.	22	PET	18/4	61 (36-74)	2	2	3	2	3	7	3	-	8	14	-	

Tabla 14. Continuación.

Autor	Tipo de estudio	Pacientes (n°)	PET o PET-TAC	Hombre/ Mujer	Edad (rango)	Estadio								Tipo histológico			
						0	I A	I B	II A	II B	III A	III B	IV	Epiderm	Adenoc	Otros	
Port 2004	Prospectivo. USA.	25	PET	17/8	---	-	-	10	-	6	9	-	-	-	12	10	3
Ryu 2002	Prospectivo: IV-1993/VIII-1998. USA.	26	PET	15/11	62 (47-73)	-	-	-	-	-	21	5	-	-	6	11	9
Yamamoto 2006	Prospectivo. Japón.	26	PET	22/4	65.2 (51-76)	-	-	-	-	-	17	9	-	-	14	12	-

Epiderm: Epidermoide. Adenoc: adenocarcinoma

Tabla 15. Tratamientos previos y momento de realización de la prueba diagnóstica: cáncer de pulmón.									
Autor	n°	Tratamiento	Quimioterapia	Radioterapia (Gy)	Cirugía	Estudios PET o PET-TAC	Intervalo		
							Fin tratamiento-PET	PET Cirugía	
Cerfolio 2003	34	QT: 27 QT+RT: 7	Carboplatino/Paclitaxel: 32 Otro: 2	45	25	Antes QT/QT+RT: 34 Final QT/QT+RT: 34	QT: 23 días (14 días-2 años) QT+RT: 23 días (10 días-2 años)	---	
Cerfolio 2006	128	QT+RT: 128	Carboplatino: 128	---	93	Antes QT+RT: 128 Final QT+RT: 93	4-12 semanas	5,9 semanas (4, 1-10,3)	
Choi 2002	29	QT+RT: 29	Fluorouracilo/Cisplatino/Vinblastina: 24 Cisplatino/Etoposido: 2 Cisplatino/Fluorouracilo/Paclitaxel: 3	42	29	Antes QT+RT: 29 Final QT+RT: 29	2 semanas	4 semanas	
De Leyn 2006	30	QT: 30	Cisplatino: 30 (la mayoría Cisplatino/Gemcitabina)	---	29	Antes QT: 20 Final QT: 30	3-4 semanas	<1 semana	
Hoekstra 2005	79	QT: 32 QT+RT: 15	Vindesina/Iofosfamida/Platino: 18 Cisplatino/Gemcitabina: 16 Cisplatino/Epirubicina/G-CSF: 2 Cisplatino/Epirubicina: 2 Cisplatino/Docetaxel: 4 Carboplatino/Paclitaxel: 5	60-62,5 (T) 40-45 (N)	25	Antes QT/QT+RT: 79 Tras 1 ciclo QT: 56 Tras 3 ciclos QT: 47	1-2 semanas antes QT 1-5 días antes 2º ciclo QT 3-4 semanas	---	

Tabla 15. Continuación.

Autor	n°	Tratamiento	Quimioterapia	Radioterapia (Gy)	Cirugía	Estudios PET o PET-TAC	Intervalo	
							Fin tratamiento-PET	PET Cirugía
Port 2006	25	QT: 25	Carboplatino/Paclitaxel/Celecoxib: 18 Irinotecan/Paclitaxel/Celecoxib: 7	---	25	Antes QT: 25 Final QT: 25	2 semanas	4 semanas
Ryu 2002	26	QT+RT: 26	Fluorouracilo/Cisplatino/Vinblastina: 26	42	26	Antes QT+RT: 26 Final QT+RT: 26	2 semanas	4 semanas
Yamamoto 2006	26	QT+RT: 26	Carboplatino/Docetaxel: 15 Carboplatino/Paclitaxel: 11	40-50	26	Antes QT+RT: 26 Final QT+RT: 26	19,3 días (3-57)	6-8 semanas

QT: quimioterapia. RT: radioterapia

Tabla 16. Características técnicas de los estudios PET realizados: cáncer de pulmón.									
Autor	Equipo	Resolución espacial FWHM	T° de reposo	Dosis FDG (MBq)	Exploración	T° de adquisición (T° emisión/bed)	Ayunas Hiperglucemia	Interpretación PET	Fabricante
Cerfolio 2002	PET	--	--	370	Cuerpo completo	--	4 horas	SUV	Siemens ECAT EXACT
Cerfolio 2006	PET-TAC	--	60 min	555	Cuerpo completo	5 min	4 horas	SUV	GE Discovery LS
Choi 2002	PET	7 mm	0	370	Tórax	1,75x15;2x30;2x60; 4x120;20x300; 40x600;15X900*	4 horas	Modelo dinámico	Scanditronix PC4096-16WB
De Leyn 2006	PET-TAC	3,4 mm	75 min	4,5 Kg peso	Cuerpo completo	5 min	4 horas 180 mg/dL	Visual	Siemens Biograph LSO Duo
Hoekstra 2005	PET	7 mm	0	370	Tórax	6x5;6x10;3x20; 5x30;5x60; 8x150;6x300*	6 horas	Visual SUV Modelo dinámico	Siemens ECAT EXACT HR+
Ohtsuka 2006	PET	--	60 min	4,6-5,6 Kg peso	Cuerpo completo Tórax	6 min	4 horas	CR	Posicam. HZL mPower
Port 2004	PET	--	--	--	--	--	--	SUV	--
Ryu 2002	PET	7 mm	45 min	370	Tórax	10 min	4 horas	Visual SUV	Scanditronix PC4096-16WB
Yamamoto 2006	PET	4,6 mm	60 min	3 Kg peso	Cuerpo completo	--	5 horas	Visual SUV	Siemens ECAT EXACT HR+

FWHM: full width half maximum. min: minutos. SUV: valor de captación estándar.

*Estudios dinámicos: imágenes por segundos.

Tabla 17. Resultados de validez diagnóstica de la PET: cáncer de pulmón.							
Autor		Análisis PET	Prevalencia enferm. residual	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Cerfolio 2003	SUV >3,0	T	94,1%	96,9% (95,3-98,5)	100% (75-100)	100% (98,4-100)	66,7% (49,7-83,6)
		N	11,0%	50,0% (47,9-52,0)	98,5% (98,3-98,8)	81,2% (78,0-84,5)	94,0% (93,8-94,3)
		N1	14,8%	18,2% (13,5-22,9)	95,2% (94,4-96,0)	40,0% (29,7-50,2)	86,9% (86,2-87,7)
		N2	9,3%	73,3% (69,8-76,8)	100% (99,6-100)	100% (95,4-100)	97,3% (96,9-97,7)
		N2 ipsilateral 2 y 4 N2 otros	12,7% 7,5%	100% (92,8-100)	100% (99,5-100)	100% (92,8-100)	100% (98,9-100)
Cerfolio 2006	SUV >2,5	N2	36,5%	61,7% (60,2-63,3)	88,1% (87,2-89,0)	75,0% (73,1-76,9)	80,0% (79,2-80,8)
De Leyn 2006	análisis visual	N2	56,7%	76,5% (73,4-79,5)	92,3% (88,4-96,2)	92,8% (89,2-96,5)	75,0% (71,7-78,2)
Hoekstra 2005	análisis visual	N2	---	50% (19-81)	71% (42-92)	66% (21-86)	67% (38-88)

Tabla 17. Continuación.							
Autor		Análisis PET	Prevalencia enferm. residual	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Ohtsuka 2006	CR \geq 0,25	T	---	80,0% (77,4-82,6)	0%	88,9% (86,0-91,7)	0%
		N	24,7%	60,9% (58,6-63,1)	64,3% (63,5-67,1)	35,9% (34,5-37,3)	83,3% (82,3-84,3)
		N1	20,8%	80,0% (69,8-90,2)	73,7% (70,9-76,4)	44,4% (38,7-50,2)	93,3% (89,9-96,7)
		N2	19,4%	57,1% (53,4-60,9)	65,5% (64,6-66,4)	28,6% (26,7-30,5)	86,4% (85,2-87,5)
		N3	57,1%	50,0% (37,2-62,8)	100% (83,3-100)	100% (75,0-100)	60,0% (49,7-70,3)
Port 2004	disminución SUV >50%	T	24,0%	100% (91,7-100)	57,9% (55,1-60,7)	42,9% (39,1-46,6)	100% (95,5-100)
		N	52,0%	61,5% (57,7-65,5)	75,0% (70,7-79,3)	72,7% (68,0-77,4)	64,3% (60,6-68,0)
	SUV \geq 2,5	N1	32,0%	25,0% (18,6-31,4)	70,6% (67,5-73,7)	28,6% (21,2-35,9)	66,7% (63,8-69,6)
		N2	20,0%	20,0% (9,8-30,2)	70,0% (67,4-72,6)	14,3% (6,7-21,6)	77,8% (74,9-80,7)

Tabla 17. Continuación.

Autor		Análisis PET	Prevalencia enferm. residual	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Ryu 2002	SUV >3,0	T	73,9%	88,2% (85,2-91,3)	66,7% (58,1-75,2)	88,2% (85,2-91,3)	66,7% (58,1-75,2)
	análisis visual	T	69,2%	66,7% (63,7-69,6)	62,5% (56,0-68,9)	80,0% (76,5-83,5)	45,4% (40,7-50,2)
		N	23,1%	58,3% (54,0-62,7)	92,5% (91,2-93,8)	70,0% (64,8-75,2)	88,1% (86,8-89,3)
Yamamoto 2006	SUV >4,5	T	---	88%	89%	78%	94%
	disminución SUV >65%	T	---	75%	83%	67%	88%
		PET precoz	---	63%	94%	83%	85%
		PET tardío	---	30,8%	50,0% (53,5-56,5)	100% (97,2-100)	100% (87,5-100)
	análisis visual	N1	11,5%	33,3% (16,3-50,3)	91,3% (89,1-93,5)	33,3% (16,3-50,3)	91,3% (89,1-93,5)
N2		19,2%	60,0% (49,7-70,2)	95,2% (92,8-97,7)	75,0% (62,2-87,8)	90,9% (88,6-93,2)	

CR: contrast ratio. IC: intervalo de confianza. SUV: valor de captación estándar. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 18. Comparación PET y TIC: cáncer de pulmón.

Autor	Localización	n°	Técnica de imagen	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
Cerfolio 2003	N	235	PET	50	99	81	94	93
			TAC	30	96	50	91	88
	N1	74	PET	18	95	40	87	84
			TAC	18	92	29	86	81
	N2 ipsilateral 2 y 4	55	PET	100	100	100	100	100
			TAC	57	98	80	94	92
N2 otros	106	PET	50	100	100	96	96	
		TAC	22	98	50	93	92	
De Leyn 2006	N2	17	PET	71	69	75	64	70
			TAC	59	62	66	53	60
			PET-TAC	77	92	93	75	83

Tabla 18. Comparación PET y TIC: cáncer de pulmón. Continuación									
Autor	Localización	n°	Técnica de imagen	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)	
Ohtsuka 2006	N	103	PET	61	69	36	86	67	
			TAC	39	94	64	84	82	
	N1	24	PET	80	74	44	93	75	
			TAC	40	95	67	86	83	
	N2	72	PET	57	66	29	86	64	
			TAC	50	93	64	89	85	
	N3	7	PET	50	100	100	60	71	
			TAC	0	100	0	43	43	

VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo

Meta-análisis de los resultados

Se valoró la posibilidad de realizar meta-análisis de algunos de los resultados obtenidos. En el caso de los artículos de valoración del tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama, no fue posible la agregación. En el caso de los estudios de cáncer de esófago se agregaron los resultados de los estudios de Cerfolio, Levine, Westertep y Wieder (32,33,35,36), para estimar los parámetros de validez diagnóstica para la respuesta del tumor primario a la neoadyuvancia. Sin embargo, las pruebas de heterogeneidad realizadas resultaron significativas por lo que se desestimó la realización de meta-análisis.

Los artículos de cáncer de pulmón se revisaron igualmente para valorar la agregabilidad de los resultados. Los estudios de Cerfolio, Ohtsuka, Port y Ryu (44,49-51) se agregaron para establecer la utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del tumor primario al tratamiento neoadyuvante. Los test de heterogeneidad resultaron no significativos, por lo que se procedió a la realización del meta-análisis de los datos agregados. La sensibilidad y especificidad obtenidas fueron 0,907 [IC 95%; 0,817- 0,962], y 0,655 [IC 95%; 0,457- 0,821] respectivamente.

Para establecer la sensibilidad y especificidad global de la PET-FDG en la detección de la respuesta al tratamiento neoadyuvante para la afectación ganglionar se agregaron los dos estudios de Cerfolio y los de De Leyn, Ohtsuka, Port, Ryu y Yamamoto (44,45, 47, 49-52). Los test de heterogeneidad resultaron negativos y se realizó meta-análisis de los datos agregados. La sensibilidad global fue de 0,638 [IC 95%; 0,533- 0,735] y la especificidad global al 95% resultó 0,853 [IC 95%; 0,804-0,894].

Discusión

Cáncer de esófago

La revisión sistemática y metaanálisis de Westerterp et al. (30) tiene un objetivo principal similar al que planteamos al inicio de nuestro estudio. Tras la lectura y confirmación de su calidad metodológica y científica, se decidió realizar una actualización de la misma, estableciendo el límite temporal de búsqueda en 2004. Esta revisión estudia la precisión diagnóstica de la PET-FDG en la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante en pacientes con CE, en comparación con técnicas de imagen convencionales como la TAC y la EUS. Recoge estudios publicados entre enero de 1980 y enero de 2004 que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: evaluación de TAC, EUS o PET-FDG en la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante (antes y después del tratamiento); en pacientes con confirmación histológica de CE, unión cardiosofágica o cardias; y con un número mínimo de 10 pacientes. Finalmente, 4 estudios con TAC, 13 con EUS y 7 con PET-FDG cumplían los criterios de inclusión. En el metaanálisis sólo se incluyeron 3 estudios con TAC, 4 con EUS, y 4 con PET-FDG.

Los criterios utilizados por Westerterp et al. (30) para la selección de los artículos son similares a los nuestros, la diferencia principal es que evalúan tanto estudios prospectivos como retrospectivos y otras técnicas de imagen (TAC, EUS), y en nuestra revisión sólo se incluyen estudios con diseño prospectivo que valoren PET-FDG o PET-TAC.

En la revisión sistemática de Westerterp et al. (30) la sensibilidad de TAC, EUS y PET-FDG varía entre 33%-55%, 50%-100%, y 71%-100%, respectivamente. La especificidad oscila entre 50%-71%, 36%-100%, y 55%-100%, respectivamente. En un análisis ROC la combinación de sensibilidad y especificidad de TAC, EUS y PET-FDG es de 54% (IC 95%, 31-77), 86% (IC 95%, 80-93), y 85% (IC 95%, 77-93), respectivamente. La precisión diagnóstica de la TAC es significativamente menor que la EUS ($p=0,0026$) y la PET-FDG ($p=0,0057$), que son similares entre si ($p=0,84$). Estos autores concluyen que la TAC es poco precisa para la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante en CE, y la EUS es un procedimiento invasivo y operador-dependiente que no puede realizarse en todos los casos. Actualmente, la PET-FDG es la mejor técnica disponible para la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante en pacientes con CE.

Recientemente, Westerterp et al. (53) han actualizado los resultados de las revisiones sistemáticas sobre la utilidad de la PET-FDG en la estadificación preoperatoria (54) y en la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante en el

CE (30). De los dos nuevos artículos localizados, uno está incluido en la revisión (35) y el otro se excluyó por ser retrospectivo (Anexo 3, 118).

Limitaciones de la revisión sistemática

El procedimiento de AETSA para la ejecución de la búsqueda bibliográfica utiliza un protocolo situado en el contexto de la evaluación de las tecnologías sanitarias, el Protocolo COSI, que garantiza que ésta sea exhaustiva, rigurosa, sistemática y reproducible (27).

En la revisión sistemática no se incluyeron artículos en los que existiera superposición o duplicación de la población de estudio o de los autores, en estos casos se evaluó la publicación más reciente. El artículo de Blackstock et al. (Anexo 3, 9), son los resultados preliminares del estudio de Levine et al. (33) incluido en la revisión.

Westerterp et al. (30) encuentran una gran heterogeneidad en los estudios incluidos en la revisión. Así, se aplican diferentes esquemas de terapia neoadyuvante, principalmente por el uso de quimioterapia aislada o quimiorradioterapia. Aunque sólo se incluyen candidatos a terapia neoadyuvante y cirugía curativa, el espectro de enfermedad de los pacientes es muy amplio. Y existe una gran variabilidad en los criterios de respuesta y los valores de corte utilizados con cada una de las técnicas diagnósticas.

En la presente revisión, la población estudiada asciende a un total de 248 pacientes con CE. En los artículos incluidos en esta revisión también existe variabilidad en la pauta de terapia neoadyuvante recibida. La mayoría de los pacientes reciben quimiorradioterapia sola o combinada con hipertermia, y con diferentes esquemas de quimioterapia, aunque la mayoría contienen cisplatino. La dosis de radioterapia preoperatoria varía entre 36 y 59 Gy. Dentro del espectro de enfermedad, se incluyen pacientes en estadios I a IV, aunque la mayoría son II y III. Los tipos histológicos más frecuentes son los adenocarcinomas (59,7%) y los carcinomas epidermoides (39,1%). También existen diferencias en los criterios de respuesta y los valores de corte del SUV utilizados para diferenciar entre pacientes respondedores y no respondedores a la terapia neoadyuvante.

La búsqueda se hizo sin limitaciones por idioma, y se encontró que los siete artículos incluidos en la revisión estaban escritos en inglés. No se incluyeron revisiones narrativas, comentarios, editoriales, casos clínicos, imágenes de interés, y resúmenes de congresos, que no proporcionan suficiente información para poder valorar su calidad.

Aspectos metodológicos de los estudios PET-FDG

Una de las posibles limitaciones para la utilización de la PET-FDG en la valoración de respuesta terapéutica es la heterogeneidad de los protocolos de preparación del paciente y obtención e interpretación de los estudios, que podría condicionar la eficacia de la técnica, y la comparación y extrapolación de los resultados (55). Recientemente, han aparecido iniciativas que pretenden consensuar las condiciones de realización e interpretación de los estudios PET-FDG en la valoración de la respuesta terapéutica tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos, destacando las recomendaciones del National Cancer Institute (NCI) (56). En parte, estas recomendaciones coinciden con las realizadas por diferentes Sociedades Científicas de Medicina Nuclear (SEMN, EANM, SNM) (13-16). En la actualidad, no existen recomendaciones consensuadas para la realización de los estudios PET-FDG en la valoración de la respuesta a al tratamiento neoadyuvante en CE.

La preparación del paciente requiere ayunas de al menos 4 horas antes de la inyección de FDG. La dosis de FDG debe ser de 5,18-7,7 MBq/Kg de peso, con un rango entre 370-740 MBq. Antes de la inyección debe realizarse un control de glucemia con valores de referencia de <120 mg/dL en no diabéticos y 150-200 mg/dL en diabéticos. No debe realizarse el estudio si la glucemia es >200 mg/dL (11 mMol/L). El tiempo de reposo recomendado para los pacientes antes de la exploración es de 60±10 minutos (56). En la revisión sólo un estudio ajusta la dosis al peso del paciente (5 MBq/Kg) (31), y en el resto se aplica un rango entre 250 y 740 MBq (32-37). El periodo de ayunas antes de la exploración varía entre 4 y 12 horas y en cinco estudios se determinó la glucemia antes de la administración de la FDG (5,5 mMol/L (31), <130 mg/dL (34), y <150 mg/dL (33,36,37)), aunque en ninguno se define la hiperglucemia como factor de exclusión para la realización de la prueba. En cuatro estudios, los tiempos de reposo están dentro del rango recomendado (32-34,36), en uno es superior (31), en otro inferior (37), otro no lo especifica (35).

No existe un protocolo único para la adquisición del estudio PET. En los estudios PET-FDG en valoración de la respuesta a la terapia deben emplearse tomógrafos PET dedicados, y siempre que sea posible deben realizarse los estudios del mismo modo: centro, equipo, dosis de FDG, tiempo de exploración, y parámetros de adquisición y reconstrucción (56). En los criterios de selección de la revisión se excluyen los estudios realizados con gammacámaras de coincidencia o anillos parciales. En seis artículos de la revisión se utilizan tomógrafos PET dedicados (31,33,37), y en otro se emplea un equipo híbrido PET-TAC (32). Cinco estudios realizan la exploración a cuerpo completo (31-36), en uno se limita a la región del tumor (37), y en otro se hacen ambas exploraciones (35).

En los estudios para la valoración de la respuesta terapéutica es aconsejable disponer de un PET pretratamiento, que debe hacerse en las dos semanas ante-

riores al comienzo de la terapia, ya que un estudio basal facilita la interpretación del estudio post-tratamiento (56). En la revisión todos los estudios realizan una exploración basal en todos los pacientes. Además, en estudios para la valoración de la respuesta terapéutica, el NCI recomienda la realización de la PET-FDG al menos 2 semanas después de finalizar la quimioterapia, y aunque no establece un tiempo óptimo para la realización de la exploración después de la radioterapia en la mayoría de la literatura se recomienda esperar entre 6 y 8 semanas (56). Es aconsejable respetar estos plazos para evitar interpretaciones erróneas de los estudios PET-FDG, con resultados falsamente positivos en relación con esofagitis post-terapia (31,34,36). En seis de los artículos analizados se hace un estudio al final de la terapia neoadyuvante (31-34,36,37), en tres se realiza a las dos semanas de tratamiento (35-37). El tiempo medio de espera entre la finalización del tratamiento y la realización del PET-FDG oscila entre 2, 7 y 4 semanas.

En dos de los artículos de la revisión se realiza un análisis visual de las imágenes (31,33), aunque sólo uno especifica los criterios de interpretación (33). En todos los estudios se utilizó un análisis semicuantitativo en la interpretación de los resultados de la PET-FDG en la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante. El SUV puede interpretarse como un valor de corte absoluto o como el porcentaje de disminución respecto al estudio pretratamiento.

Aunque la PET-FDG es una técnica muy prometedora en la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante en pacientes con CE, para su utilización en la práctica clínica debe normalizarse la metodología, determinando el tiempo óptimo para la realización del segundo estudio PET, y el método de análisis y valor de corte para diferenciar entre respondedores y no respondedores (20).

Valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

- PET-FDG durante el tratamiento

Westerterp et al. (35) estudian la utilidad de la PET-FDG en la monitorización precoz de la respuesta a la quimioradioterapia combinada con hipertermia locoregional externa en pacientes con CE. A los 15 días de tratamiento, un descenso del SUV $>31\%$ permite diferenciar entre tumores respondedores y no respondedores al tratamiento, con sensibilidad y especificidad del 75%.

Wieder et al. (36) analizan los cambios en el metabolismo glucídico del CE epidermoide durante la quimioterapia, y los correlacionan con la respuesta histopatológica y la supervivencia de los pacientes. A los 14 días de tratamiento, los tumores respondedores tienen una disminución del SUV de $44\pm 15\%$ y los no respondedores de 21 ± 14 ($p=0,0055$), con un valor de corte de descenso del SUV

del 30%. La tasa de supervivencia a los 2 años de los pacientes con un descenso del SUV <30% es de 38%, frente al 79% de los pacientes con una disminución del SUV >30%. La PET-FDG puede utilizarse para identificar precozmente durante la quimioradioterapia a los pacientes no respondedores, y modificar el protocolo de tratamiento.

Wieder et al. (37) comparan los cambios del metabolismo y el tamaño tumoral durante la quimioterapia en 20 adenocarcinomas de la unión gastroesofágica. A los 14 días de tratamiento no existe correlación entre la disminución de la captación de FDG y el grosor de la pared del tumor ($p=0,05$), aunque si existe asociación entre los cambios en la captación de FDG y la disminución del tamaño tumoral después de finalizar la quimioterapia ($p=0,005$). El metabolismo tumoral es un parámetro más sensible que los cambios en el tamaño tumoral para valorar los efectos de la quimioterapia.

- PET-FDG al finalizar el tratamiento

Brink et al. (31) investigan la correlación entre los hallazgos histopatológicos y la captación de FDG antes y después de la quimioradioterapia en pacientes con CE. Aunque todos los pacientes presentan una disminución significativa del SUV después del tratamiento ($p<0,01$), no encuentran relación entre el porcentaje de disminución del SUV y los diferentes grupos histopatológicos. Un mayor valor del SUV pretratamiento puede correlacionarse con una mayor fracción de células tumorales viables después de la quimioradioterapia. El 60% de los pacientes presentaban esofagitis inducida por la terapia en el estudio PET postratamiento.

Cerfolio et al. (32) comparan la precisión diagnóstica de TAC, EUS y PET-TAC en la reestadificación de los pacientes con CE después de la quimioradioterapia. La PET-TAC es superior a TAC y EUS para predecir la afectación ganglionar y la respuesta completa en pacientes con cáncer de esófago después de la terapia neoadyuvante. La PET-FDG puede ser difícil de interpretar después de la radioterapia, y se debe esperar al menos 3 semanas antes de realizar el estudio PET-TAC postratamiento.

Levine et al. (33) evalúan la utilidad de la PET-FDG en la predicción de la respuesta a la quimioradioterapia en pacientes con CE localmente avanzado. El porcentaje de respuestas completas es significativamente mayor en los pacientes con un SUV pretratamiento ≥ 15 ($p<0,005$), o con una disminución postratamiento del SUV ≥ 10 ($p<0,004$). La PET-FDG pre y postratamiento puede ayudar a predecir la respuesta a la quimioradioterapia en pacientes con CE.

Song et al. (34) estudian la eficacia de la PET-FDG para predecir la respuesta histopatológica después de quimioradioterapia neoadyuvante en pacientes con CE localmente avanzado. En los tumores primarios altamente metabólicos

(SUV pretratamiento ≥ 4), el porcentaje de disminución del SUV postratamiento se relaciona con el grado de respuesta patológica. En este grupo de pacientes la PET-FDG tiene una especificidad y un valor predictivo positivo de 100%. En 13 de 32 pacientes se visualizó captación de FDG a lo largo del esófago en relación con esofagitis postratamiento.

Cáncer de mama

En un informe de Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center se evalúa la utilidad de la PET-FDG en el cáncer de mama en el estadiaje inicial de la afectación axilar, en la detección de recurrencias locoregionales y metástasis a distancia, y en la valoración de la respuesta al tratamiento (57). En el apartado de evaluación de la respuesta al tratamiento, se incluyen siete estudios, seis prospectivos y uno retrospectivo, publicados entre 1993 y 2002. En cinco artículos el tratamiento era quimioterapia neoadyuvante, en uno quimiohormonoterapia, y en otro hormonoterapia. De estos estudios, cuatro están incluidos en nuestra revisión (uno muestra los resultados preliminares de una serie) (38,40-42), y tres no cumplen los criterios de inclusión (diseño retrospectivo (58), límite temporal de la búsqueda (59), respuesta a hormonoterapia (60)). La evidencia disponible es insuficiente y no permite establecer conclusiones sobre el rendimiento diagnóstico de la PET en la valoración de la respuesta al tratamiento (57).

En una guía de práctica clínica de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), se considera que no existen datos suficientes sobre la utilidad de la PET-FDG en la valoración precoz de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, ni de la enfermedad residual en el cáncer de mama (61).

En dos revisiones sistemáticas, Isasi et al. (62), y Varela Lema y García Caeiro (63), valoran la eficacia diagnóstica de la PET-FDG en la detección de las recurrencias y metástasis del cáncer de mama.

Limitaciones de la revisión sistemática

El procedimiento de AETSA para la ejecución de la búsqueda bibliográfica utiliza un protocolo situado en el contexto de la evaluación de las tecnologías sanitarias, el Protocolo COSI, que garantiza que ésta sea exhaustiva, rigurosa, sistemática y reproducible (27).

No se incluyeron artículos en los que existiera superposición o duplicación de la población de estudio o de los autores, en estos casos se evaluó la publicación

más reciente. Los artículos de Mankoff et al. (Anexo 3, 185 y 186) son los resultados preliminares del estudio de Tseng et al. (42) incluido en la revisión.

La búsqueda se hizo sin limitaciones por idioma, y se encontró que los cinco artículos incluidos en la revisión estaban escritos en inglés. No se incluyeron revisiones narrativas, comentarios, editoriales, casos clínicos, imágenes de interés, y resúmenes de congresos, que no proporcionan suficiente información para poder valorar su calidad.

La población estudiada asciende a sólo 147 pacientes con CMLA en estadios II y III. Entre los estudios incluidos en la revisión existe una gran heterogeneidad en las pautas de quimioterapia neoadyuvante administrada y en los criterios de valoración de la respuesta histológica (Tabla 12).

Aspectos metodológicos de los estudios PET-FDG

Una de las posibles limitaciones para la utilización de la PET-FDG en la valoración de respuesta terapéutica es la heterogeneidad de los protocolos de preparación del paciente y obtención e interpretación de los estudios, que podría condicionar la eficacia de la técnica, y la comparación y extrapolación de los resultados. Recientemente, han aparecido iniciativas que pretenden consensuar las condiciones de realización e interpretación de los estudios PET-FDG en la valoración de la respuesta terapéutica tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos, destacando las recomendaciones del National Cancer Institute (NCI) (56). En parte, estas recomendaciones coinciden con las realizadas por diferentes Sociedades Científicas de Medicina Nuclear (SEMN, EANM, SNM) (13-16). En la actualidad, no existen recomendaciones consensuadas para la realización de los estudios PET-FDG en la valoración de la respuesta a la quimioterapia en CMLA (65).

La preparación del paciente requiere ayunas de al menos 4 horas antes de la inyección de FDG. La dosis de FDG debe ser de 5,18-7,7 MBq/Kg de peso, con un rango entre 370-740 MBq. Antes de la inyección debe realizarse un control de glucemia con valores de referencia de <120 mg/dL en no diabéticos y 150-200 mg/dL en diabéticos. No debe realizarse el estudio si la glucemia es >200 mg/dL (11 mMol/L). El tiempo de reposo recomendado para los pacientes antes de la exploración es de 60±10 minutos (64). En la bibliografía analizada todos los estudios, salvo uno (42), utilizan una dosis en un rango que oscila entre 213-550 MBq. En el estudio de Tseng et al. (42) se usa una dosis fija de 185 MBq, que puede estar justificado por el hecho de ser un estudio experimental. El tiempo de ayuno oscila de 4-8 horas y está recogido en cuatro estudios (38-41). Ninguno de los estudios considera la hiperglucemia como factor de exclusión para la realización de la prueba. Tres de los estudios realizan un periodo de reposo tras la administra-

ción de la FDG, dentro del rango recomendado (38-41). En los otros dos artículos (41,42) los estudios PET-FDG son de tipo dinámico y se inician inmediatamente tras la inyección, por lo que no se realiza reposo alguno.

No existe un protocolo único para la adquisición del estudio PET. En los estudios PET-FDG en valoración de la respuesta a la quimioterapia deben emplearse tomógrafos PET dedicados, y siempre que sea posible deben realizarse los estudios del mismo modo: centro, equipo, dosis de FDG, tiempo de exploración, y parámetros de adquisición y reconstrucción (64). En los criterios de selección de la revisión se excluyen los estudios realizados con gammacámaras de coincidencia o anillos parciales. Sólo un estudio realiza estudio corporal completo (39). El resto incluyen exploraciones parciales, limitadas a la región anatómica de interés, en este caso mama y axila. Así mismo, hay heterogeneidad a la hora de posicionar a la paciente al realizar el estudio PET. Sólo 3 de los estudios especifican la posición de la paciente, dos colocan a la paciente en decubito supino (38,39) y una en decubito prono (40). En cuatro de los estudios se realiza corrección de atenuación (38-40,42).

En los estudios para la valoración de la respuesta terapéutica sería aconsejable disponer de una PET pretratamiento, dado que un estudio basal facilita la interpretación del estudio post-tratamiento (64). El estudio pretratamiento debe hacerse en las dos semanas anteriores al comienzo de la terapia (64). En la revisión todos los estudios realizan una exploración basal. En estudios para la valoración de la respuesta terapéutica el NCI recomienda la realización de la PET-FDG al menos 2 semanas después de finalizar la quimioterapia (64). El disponer de un estudio adicional durante el tratamiento aumenta la precisión en la predicción de la respuesta a la quimioterapia (65). Dos de los artículos incluidos realizan imágenes en mitad del tratamiento (40,41), y el resto realizan imágenes al final del mismo, pero tan sólo un estudio especifica este límite temporal, que sitúa en 21 días (38).

En uno de los artículos de la revisión se realiza un análisis visual de las imágenes, que considera un estudio positivo para enfermedad residual, cuando existe cualquier captación de FDG que no puede justificarse por causas fisiológicas (38). El resto de los estudios utilizaron un análisis cuantitativo o semicuantitativo en la interpretación de los resultados de la PET-FDG en la valoración de la respuesta a la quimioterapia. Para ello todos delimitan regiones de interés (ROIs), sobre la zona en la que asientan las captaciones patológicas. El método de elección y diseño de las ROIs debe ser sencillo, automático, reproducible, y no dependiente del operador (64,65), pero en las series analizadas su definición es muy variable, ya que no existe un consenso acerca del tipo óptimo de ROIs que se deben usar (65). En los estudios que realizan semicuantificación se interpreta el porcentaje de disminución del SUV respecto al estudio pretratamiento, con valores de corte para la diferenciación entre respondedoras y no respondedoras a la quimioterapia entre 10-88% (39-41). El artículo restante utiliza

un método analítico específico adaptado al modelo cinético, que considera los descensos de actividad entre los diferentes estudios (42).

Valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante

- PET-FDG al finalizar el tratamiento

Burcombe et al. (38) intentan determinar el valor predictivo de la PET-FDG al finalizar el tratamiento, en 10 pacientes con buena respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante. En el estudio anatomopatológico, 1 paciente presenta una respuesta completa y 9 actividad tumoral residual. En el análisis visual, el estudio PET-FDG es negativo en todos los casos. De las 5 pacientes con cirugía axilar, 3 presentaban afectación tumoral y ninguna tenía captación en la PET-FDG. En este grupo, la PET-FDG postquimioterapia no identificó a la paciente con respuesta patológica completa en la que se podía haber evitado la cirugía.

Kim et al. (39) estudian en 50 pacientes con CMLA, la capacidad de la PET-FDG para predecir la respuesta histológica después de la quimioterapia neoadyuvante. En un análisis semicuantitativo, un descenso del SUV mayor de 88% y 79%, permite diferenciar entre respondedores y no respondedores a la quimioterapia con una sensibilidad de 100% y 85%, y una especificidad de 56% y 82%, respectivamente. Por lo que concluye que la PET-FDG puede predecir la respuesta anatomopatológica en pacientes con cáncer de mama después de la quimioterapia neoadyuvante.

- PET-FDG durante el tratamiento

Schelling et al. (40) comparan en 22 pacientes con CMLA ($T > 3\text{cm}$), los resultados de la PET-FDG con la respuesta clínica e histológica a la quimioterapia neoadyuvante. Para ello, realizan estudios PET-FDG basal, tras uno y dos ciclos de quimioterapia. El análisis estadístico mostró que descensos del SUV por encima del 55%, pueden predecir la respuesta histopatológica con una precisión de 88% y 91% después del primer y segundo ciclo de quimioterapia, respectivamente.

Smith et al. (41) estudian si la PET-FDG puede predecir la respuesta histológica a la quimioterapia primaria en 30 mujeres con cáncer de mama primario y metastático, comparando la eficacia de un régimen con antraciclinas y otro con docetaxol. Se realizaron estudios PET dinámicos tras el primero, segundo y quin-

to ciclos de quimioterapia y al finalizar el tratamiento. Después del primer ciclo de quimioterapia, una disminución del SUV en el tumor primario mayor de 10% y 20%, permite diferenciar entre respondedores y no respondedores a la quimioterapia con una sensibilidad de 82% y 90%, y una especificidad de 67% y 74%, respectivamente.

En un estudio experimental, Tseng et al. (42) caracterizan la respuesta biológica a la quimioterapia en el CMLA, realizando estudios PET con 15O-agua para medir el flujo vascular del tumor, y con FDG para estudiar el metabolismo glucídico. En los estudios pretratamiento observan discordancias en los patrones de captación de ambos radiofármacos, que tienden a desaparecer en los estudios postratamiento de las pacientes respondedoras. Por ello concluyen que la quimioterapia altera el metabolismo glucídico de los CMLA, y que las variaciones en la perfusión y el metabolismo tumoral pueden predecir el grado de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Recientemente, con posterioridad a la fecha de cierre de nuestra búsqueda bibliográfica, Rousseau et al. (66) valoran la eficacia de la PET-FDG para predecir de forma precoz la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en 64 pacientes con cáncer de mama en estadios II y III. Realizando estudios PET tras uno, dos, tres y seis ciclos de quimioterapia. Para una disminución del SUV del 40%, la sensibilidad y especificidad de la PET-FDG es de 61% y 96%, después de un ciclo de quimioterapia, y de 89% y 95%, después de dos ciclos de quimioterapia, respectivamente. Además, la PET-FDG es superior a ecografía y mamografía que mostraron una sensibilidad de 64% y 31%, y una especificidad de 43% y 56%, respectivamente. La PET-FDG puede predecir con bastante precisión la respuesta histológica después del segundo ciclo de quimioterapia neoadyuvante.

Cáncer de pulmón

Vansteenkiste et al. (43) estructuran su revisión sistemática que analiza la PET en el pronóstico y valoración de la respuesta terapéutica en el cáncer de pulmón en cinco apartados: valor pronóstico al diagnóstico, valoración de la respuesta al tratamiento, reestadificación preoperatoria después de la terapia de inducción, valor pronóstico de los hallazgos post-tratamiento y valor diagnóstico en recurrencias. De los ocho estudios recogidos en los apartados segundo y tercero, tres están incluidos en esta revisión (44,46,51) y cinco no cumplen los criterios de inclusión (diseño retrospectivo (53), límite temporal de la búsqueda (54,55), no quimioterapia neoadyuvante (56,57)).

Aunque la valoración de la respuesta al tratamiento es más precoz y precisa con la PET-FDG que con la TAC, las diferencias metodológicas entre estudios y

la ausencia de definición del tiempo óptimo para su interpretación dificultan la generalización de esta técnica en la evaluación de la respuesta terapéutica (43).

En la reestadificación preoperatoria después de la terapia de inducción, la PET-FDG puede complementar a las técnicas de imagen estructurales, pero no se justifica su uso en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con CPCNP en estadio III. En esta indicación, la sensibilidad de la PET para la detección de adenopatías mediastínicas es menor que en los pacientes no tratados, y puede estar en relación con la fibrosis y los cambios en la microvascularización que se producen después del tratamiento. Por el contrario, la especificidad es mejor, especialmente cuando sólo se aplica quimioterapia neoadyuvante. Los falsos positivos son más frecuentes después de quimioradioterapia de inducción, como consecuencia de las reacciones inflamatorias inducidas por la radioterapia (43).

Limitaciones de la revisión sistemática

El procedimiento de AETSA para la ejecución de la búsqueda bibliográfica utiliza un protocolo situado en el contexto de la evaluación de las tecnologías sanitarias, el Protocolo COSI, que garantiza que ésta sea exhaustiva, rigurosa, sistemática y reproducible (27).

Dos de los artículos seleccionados, comparten parcialmente la serie de pacientes que publican (46,51), pero al analizar diferentes aspectos de la PET-FDG (uno realiza un análisis dinámico y lo correlaciona con el metabolismo glucídico de las células tumorales (46), mientras que el otro analiza los resultados de los estudios convencionales de la PET (51)), se decidió su inclusión para análisis.

La población estudiada asciende a un total de 399 pacientes con CPCNP, la mayoría en estadio IIIA. Los tipos histológicos más frecuentes son los adenocarcinomas y los carcinomas epidermoides. Dentro de las estrategias terapéuticas recibidas, el 67,8% de los pacientes reciben quimioradioterapia y el 32,2% sólo quimioterapia con diferentes esquemas, aunque la mayoría contienen platino. La dosis de radioterapia preoperatoria varía entre 30 y 62,5 Gy. En el 76,3% de los pacientes se realiza cirugía después del tratamiento neoadyuvante.

La búsqueda se hizo sin limitaciones por idioma, y se encontró que los nueve artículos incluidos en la revisión estaban escritos en inglés. No se incluyeron revisiones narrativas, comentarios, editoriales, casos clínicos, imágenes de interés, y resúmenes de congresos, que no proporcionan suficiente información para poder valorar su calidad.

En la evaluación del estudio de Hoekstra et al. (48) no se pudo contestar a la pregunta 4 del cuestionario QUADAS al considerar prueba de referencia un

seguimiento clínico-radiológico medio de 28 meses (mínimo de 10 meses), por lo que se desestimó su aplicabilidad.

Aspectos metodológicos de los estudios PET-FDG

Una de las posibles limitaciones para la utilización de la PET-FDG en la valoración de respuesta terapéutica es la heterogeneidad de los protocolos de preparación del paciente y obtención e interpretación de los estudios, que podría condicionar la eficacia de la técnica, y la comparación y extrapolación de los resultados (72). Recientemente, han aparecido iniciativas que pretenden consensuar las condiciones de realización e interpretación de los estudios PET-FDG en la valoración de la respuesta terapéutica tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos, destacando las recomendaciones del National Cancer Institute (NCI) (64). En parte, estas recomendaciones coinciden con las realizadas por diferentes Sociedades Científicas de Medicina Nuclear (SEMN, EANM, SNM) (13-16). En la actualidad, no existen recomendaciones consensuadas para la realización de los estudios PET-FDG en la valoración de la respuesta a al tratamiento neoadyuvante en CPCNP.

La preparación del paciente requiere ayunas de al menos 4 horas antes de la inyección de FDG. La dosis de FDG debe ser de 5,18-7,7 MBq/Kg de peso, con un rango entre 370-740 MBq. Antes de la inyección debe realizarse un control de glucemia con valores de referencia de <120 mg/dL en no diabéticos y 150-200 mg/dL en diabéticos. No debe realizarse el estudio si la glucemia es >200 mg/dL (11 mMol/L). El tiempo de reposo recomendado para los pacientes antes de la exploración es de 60±10 minutos (64). En la revisión la mayoría de los estudios utilizan una dosis fija de FDG entre 370 y 555 MBq (44-46,48,51) o se ajusta la dosis entre 3 y 5,6 MBq por Kg de peso (47,49,52), en un artículo no se recoge la dosis administrada (50). Sólo en un estudio se recoge la hiperglucemia como factor de exclusión para la realización de la prueba con un nivel de 180 mg/dL (47). En tres estudios, los tiempos de reposo están dentro del rango recomendado (45,49,52), en uno es algo superior (47) y en otro inferior (51), y dos no lo especifican (44,50). En los otros dos artículos (46,48) los estudios PET-FDG son de tipo dinámico y se inician inmediatamente tras la inyección, por lo que no se realiza reposo alguno.

No existe un protocolo único para la adquisición del estudio PET. En los estudios PET-FDG en valoración de la respuesta a la quimioterapia deben emplearse tomógrafos PET dedicados, y siempre que sea posible deben realizarse los estudios del mismo modo: centro, equipo, dosis de FDG, tiempo de exploración, y parámetros de adquisición y reconstrucción (56). En los criterios de selección

de la revisión se excluyen los estudios realizados con gammacámaras de coincidencia o anillos parciales. En siete estudios se utilizan tomógrafos PET dedicados (44,46,48-52), y en dos estudios se emplean equipos híbridos PET-TAC (45,47). En cinco estudios se realiza estudio corporal completo (44,45,47,49,52), y cuatro incluyen exploraciones parciales, limitadas a la región anatómica de interés, en este caso el tórax (46,48,49,51).

En los estudios para la valoración de la respuesta terapéutica es aconsejable disponer de un PET pretratamiento, que debe hacerse en las dos semanas anteriores al comienzo de la terapia, ya que un estudio basal facilita la interpretación del estudio post-tratamiento (56). En la revisión todos los estudios realizan una exploración basal en todos los pacientes, excepto en los artículos de De Leyn et al. (47) (10 pacientes sin PET-TAC pretratamiento), y de Ohtsuka et al. (49) (7 de los 22 pacientes no disponen de PET basal). En estudios para la valoración de la respuesta terapéutica el NCI recomienda la realización de la PET-FDG al menos 2 semanas después de finalizar la quimioterapia, y aunque no establece un tiempo óptimo para la realización de la exploración después de la radioterapia en la mayoría de la literatura se recomienda esperar entre 6 y 8 semanas (56). En los estudios incluidos en la revisión el tiempo medio transcurrido entre la finalización del tratamiento y el estudio PET-FDG varía entre 2 y 12 semanas. Es aconsejable respetar estos plazos para evitar interpretaciones erróneas de los estudios PET-FDG, con resultados falsamente positivos o negativos.

En cuatro de los artículos de la revisión se realiza un análisis visual de las imágenes (47,48,51,52), aunque sólo dos especifican los criterios de interpretación (47,51). En siete estudios se utilizó un análisis semicuantitativo en la interpretación de los resultados de la PET-FDG en la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante (44,45,48,50-52). El SUV puede interpretarse como un valor de corte absoluto o como el porcentaje de disminución respecto al estudio pretratamiento, para la diferenciación entre pacientes respondedores y no respondedores a la terapia neoadyuvante. Actualmente no están consensuados los procedimientos para la determinación del SUV, ni los valores de corte para su interpretación. En un estudio se calculó el “contrast ratio” (CR), que relaciona la captación entre el tumor primario o las adenopatías metastásicas y el cerebelo (50). En dos artículos se realizó un análisis cuantitativo de los estudios (46,48).

Valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

- PET-FDG durante el tratamiento

Hoekstra et al. (48) determinan la precisión de la PET-FDG para predecir precozmente la respuesta a la quimioterapia de inducción en CPCNP estadio IIIA-N2 y su relación con la supervivencia de los pacientes, comparando diferentes métodos de análisis de los estudios PET-FDG.

Después de un ciclo de quimioterapia, un valor de corte del SUV normalizado por área de superficie corporal y glucosa plasmática de 140 (SUVBSAg), permite diferenciar entre respondedores y no respondedores. Los pacientes con un SUVBSAg mayor de 140 tienen una probabilidad de supervivencia a los 2 años del 25%, frente al 60% de los pacientes con SUVBSAg menor ($p=0,03$).

En este grupo de pacientes, los métodos analíticos semicuantitativos (SUVBSAg a los 40-60 minutos, y modelo cinético simplificado a los 40-60 minutos), pueden sustituir a los métodos cuantitativos más complejos (Patlak).

- PET-FDG al finalizar el tratamiento

Cerfolio et al. (44) comparan la capacidad de PET-FDG y TAC para predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante en 34 pacientes con CPCNP en estadios IB-IIIIB, 11 con adenopatías mediastínicas N2 y 7 N1. La PET-FDG es superior a la TAC en la detección de enfermedad residual en el tumor primario. En las adenopatías mediastínicas, la PET-FDG es más sensible que la TAC para la detección de adenopatías N2, sobre todo de localización paratraqueal, y no existen diferencias significativas en la detección de adenopatías N1.

Cerfolio et al. (45) consideran que la PET-TAC es superior a la TAC en la reestadificación prequirúrgica de los pacientes con CPCNP estadio IIIA-N2 después de quimiorradioterapia neoadyuvante. En el estudio post-tratamiento, una disminución del SUV del tumor primario mayor del 75% predice que pacientes tienen una respuesta completa, y una disminución mayor del 55% los que tienen una respuesta parcial al tratamiento neoadyuvante. En las adenopatías N2, una disminución del SUV mayor del 50% permite diferenciar respondedores de no respondedores. No obstante, la PET-TAC post-tratamiento presenta limitaciones en la valoración de las adenopatías mediastínicas N2, con un 20% de falsos negativos y un 25 % de falsos positivos en la reestadificación.

De Leyn et al. (47) comparan PET-TAC y remediastinoscopia en la valoración de enfermedad mediastínica residual después de quimioterapia de inducción en pacientes con CPCNP estadio IIIA-N2 por mediastinoscopia. La PET-TAC es

superior a la remediastinoscopia, y los resultados de PET-TAC son mejores que los de PET y TAC por separado. Además, la PET-TAC tiene un alto valor predictivo positivo para la persistencia de enfermedad metastásica en las adenopatías mediastínicas, y puede ser de utilidad para determinar la resecabilidad en pacientes N2 después de la quimioterapia de inducción.

Ohtsuka et al. (49) no encuentran diferencias significativas entre PET-FDG y TAC en la predicción de la respuesta patológica después del tratamiento neoadyuvante en pacientes con CPCNP, aunque los resultados de la PET son de difícil valoración por el particular análisis semicuantitativo utilizado (CR).

Para Port et al. (50) la PET-FDG no predice adecuadamente la respuesta patológica a la quimioterapia preoperatorio en pacientes con CPCNP. Con un valor de corte del SUV de 2,5, la PET-FDG sólo predice la afectación ganglionar en el 48% de los pacientes. En los casos N2, la sensibilidad y la especificidad son de 20% y 70%, respectivamente.

Ryu et al. (51) analizan el valor de la PET-FDG en la estadificación inicial y en la reestadificación tras quimiorradioterapia neoadyuvante de 21 pacientes con CPCNP estadio III. El grado de captación de FDG en el tumor primario antes del tratamiento no predice la respuesta a la terapia neoadyuvante. La PET-FDG si es útil en la monitorización de efecto terapéutico de la quimiorradioterapia neoadyuvante en pacientes con CPCNP estadio III. En el tumor primario, el análisis del SUV es muy sensible, pero tiene una especificidad limitada en la detección de enfermedad residual. Un valor de corte del SUV de 3,0, diferencia entre pacientes con enfermedad residual y respuesta patológica completa con una sensibilidad de 88% y una especificidad de 67%. Por el contrario, en la reestadificación de las adenopatías mediastínicas, la PET-FDG es muy específica, pero menos sensible. El mismo grupo, en un estudio con análisis dinámico, establece que existe una asociación entre la tasa metabólica residual de glucosa en el tumor después de la quimiorradioterapia de inducción y la respuesta patológica (46).

Yamamoto et al. (52) consideran que la PET-FDG tiene el potencial de predecir la respuesta a la quimiorradioterapia de inducción en pacientes con CPCNP. En el estudio post-tratamiento un valor de corte del SUV de 4,5 o una disminución del 65% permiten la distinción entre respondedores y no respondedores, y establece correctamente el estadio de afectación ganglionar en 22 de los 26 pacientes estudiados.

Conclusiones

Cáncer de esófago

- Se localizaron 7 artículos que cumplieron los criterios de inclusión en esta revisión.
- El objetivo principal de los estudios es determinar la utilidad de la PET-FDG para predecir la respuesta histológica a la terapia neoadyuvante en pacientes con CE al finalizar la terapia o de forma precoz durante el tratamiento.
- La población incluida ascendió a un total de 248 pacientes, la mayoría en estadios IIA-III. Los tipos histológicos más frecuentes son los adenocarcinomas (59,7%) y los carcinomas epidermoides (39,1%).
- Dentro de las estrategias terapéuticas, los pacientes reciben quimioradioterapia con diferentes esquemas, aunque la mayoría contienen cisplatino. La dosis de radioterapia preoperatoria varía entre 36 y 59 Gy. En un estudio de adenocarcinomas de la unión esófago-gástrica se utilizó sólo quimioterapia. En el 85,9% de los pacientes se realiza cirugía después del tratamiento neoadyuvante.
- En todos los artículos se interpretan los estudios mediante un análisis semicuantitativo, con cálculo del SUV, y además en dos se hace un análisis visual. Existen diferencias en los criterios de respuesta y los valores de corte del SUV utilizados para diferenciar entre pacientes respondedores y no respondedores a la terapia neoadyuvante.
- Existe una gran variabilidad en los protocolos de preparación de los pacientes, de las características técnicas y la realización de los estudios con PET-FDG.
- Existe una gran variabilidad en los criterios de análisis e interpretación de los estudios con PET-FDG.
- Llama la atención la gran variabilidad de los resultados de validez diagnóstica de la exploración entre los diferentes estudios, tanto para establecer el grado de respuesta del tumor primario como de la afectación ganglionar. Este hecho puede deberse a las diferencias observadas, tanto en la población como en los distintos niveles de medida y cuantificación establecidos para determinar el grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante mediante PET-FDG.

Cáncer de mama

- Se localizaron 5 artículos que cumplieron los criterios de inclusión en esta revisión.
- El objetivo principal de los estudios es determinar la utilidad de la PET-FDG para predecir la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, de forma precoz durante el tratamiento o al finalizar la terapia.
- La población estudiada asciende a un total de 147 mujeres, con cánceres de mama localmente avanzados en estadios II y III, la mayoría de tipo histológico ductal.
- Todas las pacientes reciben quimioterapia con diferentes esquemas, aunque la mayoría contienen antraciclinas.
- Entre los estudios incluidos en la revisión existe una gran heterogeneidad en las pautas de quimioterapia neoadyuvante administrada y en los criterios de valoración de la respuesta histológica.
- En tres artículos se interpretan los estudios mediante un análisis semi-cuantitativo (37-39), en un estudio con análisis visual (36), y en otro de forma cuantitativa.
- Existe una gran variabilidad en los protocolos de preparación de los pacientes, de las características técnicas y la realización de los estudios con PET-FDG.
- Existe una gran variabilidad en los criterios de análisis e interpretación de los estudios con PET-FDG.
- Los resultados reflejados en los estudios analizados muestran cierta disparidad acerca de la utilidad de la FDG-PET en la valoración de la respuesta a tratamiento neoadyuvante en pacientes con CMLA. Este hecho esté probablemente relacionado con los dos puntos anteriores. Sería necesaria la realización de un mayor número de estudios prospectivos y del mismo modo sería deseable una estandarización de los procedimientos de medida de esa respuesta tumoral, a fin de permitir una comparabilidad de los resultados obtenidos.

Cáncer de pulmón

- Se localizaron 9 artículos que cumplieron los criterios de inclusión en esta revisión.
- La población estudiada asciende a un total de 399 pacientes con CPCNP, la mayoría en estadio IIIA. Los tipos histológicos más frecuentes son los adenocarcinomas (53,7%) y los carcinomas epidermoides (46,3%).
- Dentro de las estrategias terapéuticas, el 67,8% de los pacientes reciben quimioradioterapia y el 32,2% sólo quimioterapia con diferentes esquemas, aunque la mayoría contienen platino. La dosis de radioterapia preoperatoria varía entre 30 y 62,5 Gy.
- Existe una gran variabilidad en los protocolos de preparación de los pacientes, de las características técnicas y la realización de los estudios con PET-FDG.
- Existe una gran variabilidad en los criterios de análisis e interpretación de los estudios con PET-FDG.
- Pese a los dos puntos anteriores pudo realizarse meta-análisis de algunos de los artículos seleccionados. Los resultados del mismo muestran que la PET-FDG puede ser una herramienta útil en la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en los CPCNP.
- No obstante es recomendable la realización de más estudios prospectivos, con mayor número de pacientes y con criterios consensuados de realización de los estudios, así como de valoración de los mismos a fin de asegurar que sean comparables.

Referencias

1. Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
2. Schrump DS, Altorki NK, Forastiere AA, Minski BD. Cancer of the esophagus. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer principles and practice of oncology, 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001, p. 1051-1091.
3. Graham AJ, Shrive FM, Ghali WA, Manns BJ, Grondin SC, Finley RJ et al. Defining the optimal treatment of locally advanced esophageal cancer: a systematic review and decision analysis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1257-1264.
4. Cáncer de mama. Detección precoz de cáncer de mama. Proceso asistencial integrado. 2ª ed. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía, 2005.
5. Schrump DS, Altorki NK, Henschke CL, Carter D, Turrisi AT, Gutierrez ME. Non-small cell lung cancer. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practice of oncology, 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, p 753-810, 2005.
6. Cáncer de pulmón. Proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía, 2006.
7. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. Uso tutelado de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Sanidad y Consumo. Noviembre 2005.
8. Ruíz Guijarro JA, Melgarejo Icaza M, Ossola Lentati G, Martín Jorge R, Ordovás Oromendía A, Kostvintseva O. Tomógrafos PET. *Rev Esp Med Nucl* 2001; 20:561-574.
9. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Sanidad y Consumo. Junio 2004.
10. Martí-Climent JM, García Velloso MJ, Serra P, Boán JF, Richter JA. Tomografía por emisión de positrones con un equipo PET/TAC. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24:60-79.
11. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, García Velloso MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21:41-60.

12. Lomeña F, Gámez C, Cabrera A, Maldonado A, Jiménez A. PET en oncología. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19:510-524.
13. Grupo PET de la SEMN. Procedimientos de la Sociedad Española de Medicina Nuclear: Tomografía de positrones (PET) de cuerpo entero con fluorodesoxiglucosa-18F. *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21:128-130.
14. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF et al. European Association of Nuclear Medicine FDG-PET procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:BP115-BP124.
15. Schelbert HR, Hoh K, Royal HD, Brown M, Dahlbom MN, Dehdashti F et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. *J Nucl Med* 1998; 39:1302-1305.
16. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:885-895.
17. Gwyther SJ. Current standards for response evaluation by imaging techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:S11-S15.
18. Das A, Chak A. Reassessment of patients with esophageal cancer after neoadjuvant treatment. *Endoscopy* 2006; 38:S13-S17.
19. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354:496-507.
20. Weber WA. PET for response assessment in oncology: radiotherapy and chemotherapy. *Br J Radiol* 2005; Suppl 28:42-49.
21. Sloof GW. Response monitoring of neoadjuvant therapy using CT, EUS, and FDG-PET. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:941-957.
22. Erasmus JJ, Munden RF. The role of integrated computed tomography positron-emission tomography in esophageal cancer: staging and assessment of therapeutic response. *Semin Radiat Oncol* 2006; 17:29-37.
23. Flamen P, Lerut T, Haustermans K, Van Cutsem E, Mortelmans L. Positron emission tomography and other imaging diagnostic modalities in esophageal cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48:96-108.
24. Dehdashti F, Siegel B. Neoplasm of the esophagus and the stomach. *Semin Nucl Med* 2004; 34:198-208.
25. Kostakoglu L, Goldsmith S. PET assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *J Nucl Med* 2004; 45:56-68.
26. Schwaiger M, Peschel C. Biological imaging for selecting and monitoring cancer therapy; a pathway to individualised therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(Suppl 1):S1-S5.

27. Romero Tabares A, Reyes Alcázar V, Osuna Cabezas MD, Pérez Díaz MJ, Gozalbes Boja MA. El procedimiento de AETSA para documentar y difundir informes de evaluación de tecnologías sanitarias. *Not Eval Tecnol Sanit* 2004; 9:3-20.
28. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:25-37.
29. Whiting PF, Westwood ME, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PNM, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:9-16.
30. Westerterp M, Van Westreenen HL, Reitsma JB, Hoekstra OS, Stoker J, Fockens P et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy--systematic review. *Radiology* 2005; 236:841-851.
31. Brink I, Hentschel M, Bley TA, Walch A, Mix M, Kleimaier M, Moser E et al. Effects of neoadjuvant radio-chemotherapy on 18F-FDG-PET in esophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:544-550.
32. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci A, Eloubeidi M. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1232-1241.
33. Levine EA, Farmer MR, Clark P, Mishra G, Ho C, Geisinger K et al. Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg* 2006; 243:472-478.
34. Song SY, Kim JH, Ryu JS, Lee GH, Kim SB, Park SI et al. FDG-PET in the prediction of pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced, resectable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1053-1059.
35. Westerterp M, Omloo JM, Sloof GW, Hulshof MC, Hoekstra O, Creeze H et al. Monitoring of response to pre-operative chemoradiation in combination with hyperthermia in oesophageal cancer by FDG-PET. *Int J Hyperthermia* 2006; 22:149-160.
36. Wieder HA, Brucher BLDM, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:900-908.

37. Wieder HA, Beer AJ, Lordick F, Ott K, Fischer M, Rummeny E et al. Comparison of changes in tumor metabolic activity and tumor size during chemotherapy of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Nucl Med* 2005; 46:2029-2034.
38. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M Lowe j, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cancer* 2002; 38:375-379.
39. Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang SH. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15:1352-1357.
40. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Römer W, Sattler D et al. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1689-1695.
41. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller IA, Payne S, Chilcott F et al. Positron emission tomography using [18F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:1676-1688.
42. Tseng J, Dunnwald LK, Schubert EK, Link JM, Minoshima S, Muzi M et al. 18F-FDG kinetics in locally advanced breast cancer: correlation with tumor blood flow and changes in response to neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med* 2004; 45:1829-1837.
43. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol* 2004; 5:531-540.
44. Cerfolio RJ, Ojha B, Mukherjee S, Pask AH, Bass CS, Katholi CR. Positron emission tomography scanning with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose as a predictor of response of neoadjuvant treatment for non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:938-944.
45. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1229-1235.
46. Choi NC, Fischman AJ, Niemierko A, Ryu JS, Lynch T, Wain J et al. Dose-response relationship between probability of pathologic tumor control and glucose metabolic rate measured with FDG PET after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1024-1035.

47. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:3333-3339.
48. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, Vansteenkiste JV, van Tinteren H, Postmus PE et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8362-8370.
49. Ohtsuka T, Nomori H, Ebihara A, Watanabe K, Kaji M, Naruke T et al. FDG-PET imaging for lymph node staging and pathologic tumor response after neoadjuvant treatment of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 12:89-94.
50. Port JL, Kent MS, Korst RJ, Kerestzes R, Levin MA, Altorki NK. Positron emission tomography scanning poorly predicts response to preoperative chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:254-259.
51. Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, Lynch TJ, Mathisen DJ. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer* 2002; 35:179-187.
52. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Sasakawa Y, Ohkawa M, Gotoh M et al. Correlation of FDG-PET findings with histopathology in the assessment of response to induction chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:140-147.
53. Westerterp M, Van Westreenen HL, Sloof GW, Plukker JTM, Van Lanschot JJB. Role of positron emission tomography in the (re-) staging of esophageal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:116-22
54. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J, Sloof GW, Van Lanschot JJ et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3805-3812.
55. Kroep JR, Van Groningen CJ, Cuesta MA, Craanen ME, Hoekstra OS, Comans EF et al. Positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-D-glucose for response monitoring in locally advanced gastroesophageal cancer: a comparison of different analytical methods. *Mol Imaging Biol* 2003; 5:337-346.

56. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute trials. *J Nucl Med* 2006; 47:1059-1066.
57. Hayes, Inc. FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer. Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Assessment Program, Volume 18, N° 14, pp 1-45, 2003.
58. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J et al. Whole-body 18F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med* 2002; 43:325-329.
59. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993; 11:2101-2111.
60. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicador of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2797-2803.
61. FNCLCC. Recomendations pour la pratique clinique: Mise à jour 2003 des Standars, Options et Recommendations pour l'utilisation de la TEP-FDG dans la prise en charge des cancers gynécologiques et cancers du sein. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32:352-371.
62. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:105-112.
63. Varela Lema L, García Castro AL. Eficacia diagnóstica y utilidad clínica de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la recurrencia de cáncer de mama y ovario. Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informe de avaliación: INF2004/01.
64. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute trials. *J Nucl Med* 2006; 47:1059-1066.
65. Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Measuring response to chemotherapy in locally advanced breast cancer: methodological considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(Suppl 1):S103-S111.

66. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006; 34:5366-5372.
67. Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, Gonen M, Bains M, Korst R et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:259-264.
68. Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, Yoshida Y, Omagiri J, Akashi Y et al. A clinical evaluation of FDG-PET to assess the response in radiation therapy for bronchogenic carcinoma. *Ann Nucl Med* 1996; 10:193-200.
69. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a prospective pilot study. The Leuven Lung Cancer Group. *Ann Oncol* 1998; 9:1193-1198.
70. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1285-1292.
71. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, Tyndale-Hines L, Link T, Peschel C et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 2003; 21:2651-2657.
72. Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Stroobants SG, Vansteenkiste J, Nuyts J, Smit EF et al. Methods to monitor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2002; 43:1304-1309.

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Cáncer de esófago

EMBASE (interfaz WinSpirs v.5)

1. (PET or "positron emission tomography") in ti
2. (adjuvant or neoadjuvant) near3 (treatment or therapy or chemotherapy or chemoradiotherapy)
3. (oesophag* or esophag*) with ((cancer or tumor? or metastases or neoplasm?) in ti)
4. #1 and #2 and #3
5. "positron-emission-tomography"/ all subheadings in dem
6. "fluorodeoxyglucose-f-18"/ all subheadings in DRM,DRR
7. #6 or #7
8. explode "esophagus-cancer"/ without-subheadings , diagnosis , disease-management , drug-therapy , radiotherapy , surgery , therapy
9. explode "adjuvant-therapy"/ all subheadings
10. "prognosis"/ without-subheadings
11. "sensitivity-and-specificity"/ without-subheadings
12. "cancer-staging"/ without-subheadings
13. "diagnostic-value"/ without-subheadings
14. "diagnostic-accuracy"/ without-subheadings
15. explode "treatment-outcome"/ without-subheadings
16. "intermethod-comparison"/ without-subheadings
17. #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
18. #7 and #8 and #9 and #17
19. #4 or #18

MEDLINE (Interfaz WinSpirs v.5)

1. "Esophageal-Neoplasms"/ diagnosis, drug-therapy, pathology, radionuclide-imaging, surgery, therapy
2. (esophag* and (cancer? or neoplasm? or tumor? or metastas*)) in TI
3. #1 or #2
4. "Positron-Emission-Tomography"/ all subheadings
5. "Fluorodeoxyglucose-F18"/ diagnostic-use
6. (PET or "positron emission tomography" or FDG or 18F-FDG) in TI, AB
7. "Neoadjuvant-Therapy"/ all subheadings
8. (neoadjuvant or adjuvant or preoperative or induction) near3 (therapy or treatment or chemotherapy)
9. #4 or #5 or #6
10. #7 or #8
11. #3 and #9 and #10

Cáncer de mama

EMBASE

1. (PET or "positron emission tomography") in ti
2. (adjuvant or neoadjuvant OR preoperative or induction) near3 (treatment or therapy or chemotherapy or chemoradiotherapy)
3. breast with ((cancer or tumor? or metastases or neoplasm?) in ti)
4. #1 and #2 and #3
5. "positron-emission-tomography"/ all subheadings in dem
6. "fluorodeoxyglucose-f-18"/ all subheadings in DRM, DRR
7. #5 or #6
8. explode "breast-cancer"/ without-subheadings , diagnosis , disease-management , drug-therapy , radiotherapy , surgery , therapy
9. explode "adjuvant-therapy"/ all subheadings
10. "prognosis"/ without-subheadings

11. "sensitivity-and-specificity"/ without-subheadings
12. "cancer-staging"/ without-subheadings
13. "diagnostic-value"/ without-subheadings
14. "diagnostic-accuracy"/ without-subheadings
15. explode "treatment-outcome"/ without-subheadings
16. "intermethod-comparison"/ without-subheadings
17. #7 and #8 and #9 and (#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16)
18. #4 or #17

MEDLINE

1. explode "Breast-Neoplasms"/ diagnosis , drug-therapy , pathology , radionuclide-imaging , surgery , therapy
2. "Fluorodeoxyglucose-F18"/ diagnostic-use
3. "Positron-Emission-Tomography"/ all subheadings
4. #2 or #3
5. "Neoadjuvant-Therapy"/ all subheadings
6. "Prognosis-" in MIME,MJME,PT
7. explode "Treatment-Outcome"/ all subheadings
8. explode "Sensitivity-and-Specificity"/ all subheadings
9. "Neoplasm-Staging"/ all subheadings
10. #6 or #7 or #8 or #9
11. #1 and #4 and #5 and #10
12. breast with ((cancer or tumor? or metastases or neoplasm?) in ti)
13. (PET or "positron emission tomography") in ti
14. (adjuvant or neoadjuvant OR preoperative or induction) near3 (treatment or therapy or chemotherapy)
15. #12 and #13 and #14
16. #11 or #15

Cáncer de pulmón

EMBASE

1. (PET or "positron emission tomography") in ti
2. (adjuvant or neoadjuvant OR preoperative or induction) near3 (treatment or therapy or chemotherapy or chemoradiotherapy)
3. lung with ((cancer or tumor? or metastases or neoplasm?) in ti)
4. #1 and #2 and #3
5. "positron-emission-tomography"/ all subheadings in dem
6. "fluorodeoxyglucose-f-18"/ all subheadings in DRM,DRR
7. #5 or #6
8. explode "lung-cancer"/ without-subheadings , diagnosis , disease-management , drug-therapy , radiotherapy , surgery , therapy
9. explode "adjuvant-therapy"/ all subheadings
10. "prognosis"/ without-subheadings
11. "sensitivity-and-specificity"/ without-subheadings
12. "cancer-staging"/ without-subheadings
13. "diagnostic-value"/ without-subheadings
14. "diagnostic-accuracy"/ without-subheadings
15. explode "treatment-outcome"/ without-subheadings
16. "intermethod-comparison"/ without-subheadings
17. #7 and #8 and #9 and (#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16)
18. #4 or #17

MEDLINE

1. "Fluorodeoxyglucose-F18"/ diagnostic-use
2. "Positron-Emission-Tomography"/ all subheadings
3. #1 or #2
4. "Neoadjuvant-Therapy"/ all subheadings
5. "Prognosis-" in MIME,MJME,PT
6. explode "Treatment-Outcome"/ all subheadings
7. explode "Sensitivity-and-Specificity"/ all subheadings
8. "Neoplasm-Staging"/ all subheadings
9. #5 or #6 or #7 or #8
10. (PET or "positron emission tomography") in ti
11. (adjuvant or neoadjuvant OR preoperative or induction) near3 (treatment or therapy or chemotherapy or chemoradiotherapy)
12. lung with ((cancer or tumor? or metastases or neoplasm?) in ti)
13. explode "Lung-Neoplasms"/ diagnosis , drug-therapy , pathology , radionuclide-imaging, surgery , therapy
14. #10 and #11 and #12
15. #3 and #4 and #9 and #13
16. #14 or #15

Anexo 2. Cuestionario QUADAS

	SI	NO	Incierto
1 ¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba a estudio en la práctica clínica habitual?			
2 ¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?			
3 ¿La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?			
4 ¿El periodo de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?			
5 ¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?			
6 ¿ Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia a pesar de los resultados de la prueba a estudio?			
7 ¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?			
8 ¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?			
9 ¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?			
10 ¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?			
11 ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba a estudio?			

	SI	NO	Incierto
12 ¿Cuándo se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?			
13 ¿Se recogieron los resultados no-interpretables/intermedios de la prueba a estudio?			
14 ¿Se explicaron las pérdidas del estudio?			

ISBN 978-84-96990-30-2



9 788496 990302

Precio 6€