

*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía*

Informe sobre consulta específica

**TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE
POSITRONES (PET): SÍNTESIS DE
INVESTIGACIÓN SOBRE EFECTIVIDAD EN
DIFERENTES INDICACIONES CLÍNICAS.**

Sevilla, febrero 2000



Luis Montoto 89, 4ª Planta

41071 Sevilla

Teléfono 954558832, Fax 954558853

Email: aetsa@cica.es

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)

Dirección: Mercedes Loscertales Abril

Autores: M^a José Pérez Lozano y Eduardo Briones Pérez de la Blanca.

ÍNDICE

RESUMEN	7
OBJETIVOS Y MÉTODOS DEL INFORME	9
DESCRIPCIÓN Y GRADO DE DESARROLLO LA TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES	11
ALTERNATIVAS A LA PET	12
ESTADO DEL CONOCIMIENTO ACERCA DE LA TECNOLOGÍA : EFICACIA, EFECTIVIDAD Y UTILIDAD CLÍNICA	12
I.- INDICACIONES ONCOLÓGICAS.....	13
Cáncer de cabeza y cuello	13
Cáncer de mama	14
Estadaje del cáncer pulmonar de células no pequeñas (cpcnp) y diagnóstico de nódulo solitario pulmonar (nps)	15
Cáncer pulmonar de células no pequeñas (cpcnp)	16
Nódulo pulmonar solitario (nps).....	17
Cáncer colorrectal (ccr)	18
Melanoma	18
Linfoma	20
II.- INDICACIONES CARDIOLÓGICAS	22
Perfusión miocárdica	22
Viabilidad miocárdica.....	23
Monitorización de respuesta al tratamiento	23
III.-INDICACIONES NEUROLÓGICAS	24
Neuropsiquiatría	24
Enfermedad de Alzheimer (EA)	24
Tumores cerebrales.....	24

Trastornos cerebrovasculares y otros trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos	25
IMPACTO ECONÓMICO, SOCIAL Y ORGANIZATIVO	27
COMENTARIOS ACERCA DE LAS POSIBLES INDICACIONES.....	29
Otras indicaciones	32
RECOMENDACIONES.....	33
REFERENCIAS.....	35
ANEXO I: RESULTADOS DE OTROS INFORMES DE EVALUACIÓN	40
ANEXO 2: ESTADIOS DE LA AMERICAN JOINT COMISSION ON CANCER PARA EL MELANOMA.....	49
ANEXO 3: RESUMEN DE LOS TRABAJOS MÁS RELEVANTES SOBRE PAPEL DE LA PET EN EL MELANOMA.....	50
ANEXO 4: RESUMEN DE LOS TRABAJOS MÁS RELEVANTES SOBRE DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN EN LINFOMA.....	52
ANEXO 5: PROPUESTA DE INDICACIONES PARA USO TUTELADO DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.....	55
ABREVIATURAS.....	56

RESUMEN

En este informe se presenta una síntesis de los estudios sobre eficacia y efectividad de la tomografía por emisión de positrones (PET), a partir de revisiones sistemáticas e informes de evaluación. Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos INAHTA, biblioteca Cochrane y NHS CRD Economic Evaluation Database, destacando la reciente publicación de un proyecto conjunto de INAHTA (Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias), fruto de la colaboración de varias agencias de la red, orientado a sintetizar los trabajos anteriores. Entre ellos, una revisión sistemática reciente realizada por el 'Department of Veterans Affairs Technology Assessment Program' en 1998, fué valorada como de buena calidad metodológica. Se decidió realizar búsquedas de fuentes primarias sólo para aquellas indicaciones que no habían sido cubiertas por anteriores revisiones, y en las que se consideró que era necesaria una mayor información, como es el caso del uso de la PET en el melanoma y el linfoma.

Dichas revisiones o informes de evaluación y la mayoría de estudios publicados coinciden en que la PET puede presentar ventajas importantes como técnica de diagnóstico por imagen en algunos campos o indicaciones específicas (sensibilidad, especificidad y exactitud iguales o superiores a TAC o RMN). Debe tenerse en cuenta la rapidez en la incorporación de tecnologías o procedimientos diagnósticos emergentes en determinadas indicaciones, como ocurre con la SPECT (Tomografía por emisión de un único fotón) o con la detección de nódulo centinela en la valoración del cáncer de mama, o en el melanoma.

De la valoración crítica de la investigación publicada en la actualidad se desprende que presenta, en general, importantes debilidades metodológicas y probabilidad de sesgos. Este hecho, junto a la rapidez de los cambios, no permiten extraer conclusiones definitivas respecto a los principales indicadores de eficacia y efectividad, como: exactitud y precisión de los diagnósticos, comparaciones frente a las mejores alternativas, impacto clínico sobre el curso de la enfermedad y beneficios que su uso puede reportar. Dado que en la actualidad hay varias investigaciones en marcha para abordar éstos y otros aspectos, será necesario actualizar periódicamente la información disponible.

Esta problemática debe ser tenida en cuenta en la toma de decisiones sobre la introducción, planificación y financiación de esta prueba en el Sistema Sanitario Público en Andalucía. Es particularmente importante **restringir las indicaciones** a las situaciones clínicas en las que la PET cuenta **con mayor eficacia diagnóstica probada y en las que se dispone de tratamientos efectivos**. También es recomendable articular sistemas de evaluación continua y de cumplimiento de requisitos mínimos de calidad, vinculandolos a un sistema de información que permita la realización de estudios de investigación sobre los resultados obtenidos.

OBJETIVOS Y MÉTODOS DEL INFORME.

El objetivo de este informe es sintetizar la información de calidad sobre la efectividad de la PET en las respectivas condiciones clínicas en las que se ha propuesto, para facilitar la toma de decisiones respecto a su implantación en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. **La pregunta global a la que se pretende responder es si la utilización de la Tomografía por Emisión de Positrones mejora la atención sanitaria a determinados problemas de salud**, en los que se propone su utilización, fundamentalmente en términos de:

- Características operativas de la PET: fiabilidad y validez.
- Impacto clínico: mejora en las decisiones diagnósticas y terapéuticas.
- Impacto en el curso de la enfermedad y resultados en pacientes.
- Valoración económica.

Para ello se ha realizado una revisión de los principales estudios o informes de evaluación publicados sobre el tema. Se ha llevado a cabo una búsqueda en las bases de datos de INAHTA (Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias), en la Biblioteca Cochrane, NHS CRD Economic Evaluation Database y en fuentes primarias en el caso del melanoma y el linfoma, como se detalla más adelante. Cada informe ha sido valorado en términos del método empleado y de la validez de sus conclusiones, a partir de la calidad de la investigación (Nivel de evidencia).

El informe está orientado a la toma de decisiones en el Sistema Sanitario Público de Andalucía sobre esta tecnología que se encuentra en fase inicial y requerirá de mayor profundización en el futuro. No hemos realizado una recuperación y análisis de literatura gris o de información de otras fuentes secundarias. El documento no ha sido revisado por pares ajenos a AETSA. Para conseguir mayor concreción en algunos aspectos, se requeriría seguir un proceso de consulta con expertos que enriqueciera la valoración de posibles beneficios, o sentara un acuerdo sobre restricción de indicaciones.

En el último año ha aumentado la disponibilidad de informes de evaluación o de revisiones de la literatura. La revisión más actual es la realizada por INAHTA (1), que compendia de una forma muy resumida y útil los principales informes existentes. Su contenido puede bastar para ayudar a tomar una decisión a nivel de política sanitaria. Por otro lado, en el informe realizado por VATAP(2) se incluye una revisión sistemática, siendo además el más detallado, actualizado y cuya metodología ha servido de base a muchos otros; se ha considerado pues adecuado aportar con mayor extensión sus resultados en algunos casos. Con ambos informes puede tenerse una visión muy acertada sobre la situación actual de la PET en el panorama internacional. Se resume en el anexo 1 el resultado de otros informes de evaluación realizados con anterioridad y que pueden ser de utilidad por el lugar donde se han realizado, su metodología o las indicaciones que abordan.

El uso de la PET en melanoma y linfomas ha sido aprobado recientemente en EE.UU. (aunque con carácter provisional mientras se analizan sus consecuencias) y está despertando un gran interés y siendo motivo de presión por parte de

profesionales y usuarios en los sistemas sanitarios de diferentes países, entre los que se encuentra el nuestro. Para profundizar en estas dos indicaciones se ha realizado una búsqueda en Medline y EMBASE, utilizando una estrategia muy amplia a la hora de localizar los estudios, con los términos: “pet or positron”, “melanoma” y “lymphoma”. Sólo se seleccionaron trabajos en castellano, inglés, francés e italiano. El protocolo de revisión (criterios de inclusión, valoración de la calidad metodológica, clasificación de la calidad metodológica,...) de los estudios fue similar al utilizado en el informe de la VATAP (Tabla 1)

Tabla 1: Protocolo de revisión de la literatura sobre melanoma y linfoma[‡]
<p>I.-Búsqueda en Medline y EMBASE*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterios de selección de artículos a partir de abstrac: • Idioma castellano, inglés, francés, italiano • Número de pacientes con la enfermedad igual o superior a 12 • Estudios con el radiofármaco FDG <p>II.- Recuperación de artículo completo : 7 para melanoma, 17 para linfoma</p> <p>III.- Valoración de la calidad metodológica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación clara de los grupos de comparación (al menos 1 grupo libre de la enfermedad) • Existencia de un test diagnóstico estándar de referencia objetivo • Interpretación del PET sin conocimiento del resultado del estándar (sin sesgo de revisión) • Interpretación del estándar sin conocimiento del resultado del PET (sin sesgo de revisión diagnóstica) <p>IV.- Graduación de la calidad metodológica (“<i>diagnostic accuracy or thinking efficacy</i>”)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A.- estudios con generalización amplia a una variedad de pacientes y sin fallos metodológicos importantes • B.- estudios con generalización limitada con pocos y bien identificados fallos metodológicos • C.- estudios con muchos fallos metodológicos, muestras pequeñas, falta de datos o con diseño retrospectivo • D.- estudios con múltiples fallos metodológicos, estándares no creíbles, y claros sesgos u opiniones no basadas en datos
<p>* <i>más la recuperación de referencias incluidas en la bibliografía de los artículos seleccionados</i></p> <p>‡ <i>Modificado de informe VATAP, 98(2)</i></p>

DESCRIPCIÓN Y GRADO DE DESARROLLO LA TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES

La PET es una técnica de medicina nuclear con la que se obtienen imágenes diagnósticas después de haber administrado al paciente moléculas marcadas con isótopos radiactivos. Las imágenes que se obtienen son en forma de cortes, pero se pueden realizar reconstrucciones volumétricas. Se utiliza preferentemente en cardiología, neurología y oncología.

La técnica se basa en estudiar la actividad metabólica y el flujo sanguíneo en diversos tejidos, lo que se consigue con distintos radionúclidos de vida corta, emisores de positrones, producidos en un ciclotrón. Los más utilizados son: Rubidio-82 (Rb^{82}) y Desoxi-glucosa marcada con 18-flúor (FDG).

El segundo es el radiofármaco más utilizado en oncología y neurología. Presenta una captación similar a la glucosa; pero al acumularse en la célula tumoral con más intensidad que en la normal, por su mayor transporte y permanencia, es posible la detección de neoplasmas por aumento de densidad de imagen, al emitir más radiación que el entorno. En el cerebro, la imagen obtenida con este compuesto presenta zonas de mayor o menor captación dependiendo del mecanismo local de la glucosa.

Los equipos constan básicamente de:

- **Ciclotrón:**

Produce los radionúclidos emisores de positrones mediante la aceleración de protones (núcleos de hidrógeno) y deuterones (núcleos de hidrógeno pesado).

- **Unidad de procesamiento radioquímico:**

Produce los compuestos marcados que se administran a los pacientes. Su preparación requiere de un complejo proceso de radiofarmacia que incluye todos los procedimientos de control de calidad y estandarización exigibles a la producción industrial de radiofármacos.

- **Cámara de positrones:**

Realiza la detección y reproducción de la imagen. Consta de varios anillos (entre 4 y 16), en los que se montan unos pequeños detectores con cristales de centelleo de un número atómico elevado. La mayoría de las cámaras utilizan cristales de Germanato de Bismuto (BGO), que por su elevada densidad y baja higroscopía, permiten una colocación muy hermética, mejorando la sensibilidad.

- **Ordenador:**

Almacena los datos, los procesa, archiva y permite visualizar las imágenes.

Alternativas a la PET

Actualmente existen dos formas modificadas de tomografía computerizada por un único fotón (single photon emission computed tomography SPECT) capaces de captar la emisión de positrones, que pueden suponer una alternativa menos costosa.

- SPECT de doble cabezal adaptada para detección de coincidencia, llamados 'PET basados en cámara'
- SPECT de cabezal múltiple con colimadores especiales para absorción de fotones de alta energía.

Según recoge el último informe de la VATAP (2) algunos autores señalan que ninguna de estas modificaciones del SPECT es adecuada para usar en clínica, especialmente en oncología. Su menor sensibilidad restringe su utilización en estudios con isótopos con vidas medias largas, y existen pocos datos sobre su rendimiento y costes en comparación con la PET. Estos autores alertan contra el uso prematuro de estos sistemas que podrían disminuir la aceptación futura de la PET y de los sistemas PET modificados.

Es aconsejable esperar a que estén disponibles los resultados de algunos estudios que están evaluando estas alternativas.

Estado del conocimiento acerca de la tecnología : eficacia, efectividad y utilidad clínica

La PET ha sido considerada durante unos 20 años como un **instrumento muy útil para investigación**. En los últimos años están emergiendo aplicaciones clínicas en el diagnóstico, sobre todo en las áreas de oncología, cardiología y neurología. Muestra de la importancia que en el ámbito internacional se está dando a esta tecnología es la existencia de varios informes de evaluación realizados por organismos de reconocido prestigio, y de un proyecto de colaboración INAHTA en el que participan, entre otras: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) y Department of Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP) de EE.UU., Blue Cross and Blue Shield Association (BCBSA), ECRI y las agencias españolas del Carlos III (AETS) y del País Vasco (Osteba). Todos estos organismos han recogido y valorado la información existente sobre la utilidad de la PET en distintas indicaciones. En este apartado se expone de forma resumida la información generada por ellas.

Hay dos indicaciones oncológicas en las que el papel de la PET está despertando un gran interés y que han recibido una menor atención en los informes de evaluación realizados hasta la fecha. Se trata del melanoma y del linfoma; por ello AETSA ha realizado una revisión de la literatura específica para estas dos enfermedades.

Tras la aplicación del protocolo de revisión utilizado en el informe VATAP de 1998, se seleccionaron 7 artículos sobre melanoma y 17 sobre linfoma; aunque fue necesario relajar los criterios de inclusión de los estudios, ya que ninguno de ellos utilizó un grupo control, con frecuencia los procedimientos de enmascaramiento no existieron o no fueron del todo correctos, y de igual modo con frecuencia no fue

correcta la utilización de un estándar de referencia. El nivel de calidad metodológica no superó en ningún caso el grado C (tabla 1).

I.- INDICACIONES ONCOLÓGICAS

La tomografía por emisión de positrones se ha propuesto en varias indicaciones oncológicas, destacan: cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón y nódulo pulmonar solitario, cáncer colorrectal, melanoma y linfomas. Estas son las indicaciones que trataremos a continuación.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

La posibilidad de obtener información funcional sobre el metabolismo de la glucosa con PET podría ser de gran utilidad clínica. El TAC y la Resonancia Magnética han mejorado la detección de las metástasis cervicales ocultas y el manejo de pacientes con alto riesgo de metástasis cervicales. Sin embargo la capacidad para valorar la respuesta a las pautas de quimio y radioterapia conservadoras se hace cada vez más importante, al estar la cirugía reservada para los fallos de éstas.

Un paso preliminar para definir el uso de PET en esta enfermedad es obtener estimaciones de la exactitud diagnóstica. Los estudios en general, no refieren haber cegado a los interpretadores de la prueba y tienen otras limitaciones metodológicas que afectan la validez de sus resultados (2).

En esta enfermedad la PET se ha utilizado para detectar enfermedad primaria, aunque no se han localizado estudios de suficiente calidad metodológica. También se ha utilizado en la detección de enfermedad primaria en pacientes con metástasis ganglionares cervicales, aplicación en la que cabe destacar un pequeño estudio de factibilidad técnica, comentado en el informe VATAP 1998, cuyos autores sugieren que PET puede ser útil para guiar el examen endoscópico e identificar la lesión primaria. Una tercera aplicación de la PET en el cáncer de cabeza y cuello es la detección de ganglios cervicales afectados. Aquí, los datos de dos estudios que cumplen algunos de los criterios de MBE para evaluar pruebas diagnósticas, sugieren un rendimiento similar al de las técnicas de imagen anatómica y más alto que el examen clínico, entre pacientes con varios estadios de la enfermedad, aunque no se menciona que exista significación estadística. En un pequeño número de pacientes con estadio N-0, PET no funciona tan bien como en pacientes con enfermedad más avanzada. La falta de datos importantes en estos estudios dificulta la valoración de la eficacia de PET. Un estudio retrospectivo con 14 pacientes con estadio N-0 por el examen clínico, refiere una tendencia a aumentar la exactitud diagnóstica con PET, en comparación con TAC, aunque no existe significación estadística. La combinación de PET y TAC aumenta aún más la exactitud(2).

La PET se ha usado igualmente en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Así, el mismo informe VATAP, señala que el estudio realizado por Lowe y colaboradores en 1997, catalogado como de nivel C, los datos sugieren buena exactitud de PET para distinguir respuesta completa al tratamiento; pero la muestra del estudio es pequeña y no se presentan datos comparativos. Los autores mencionan que mientras un PET positivo puede indicar la presencia de tumor

residual, uno negativo puede requerir la realización de toma de muestras tisulares para descartar un falso negativo. Comentan también que esta técnica podría utilizarse en situaciones en las que es difícil el acceso, hay resultados de la biopsia postratamiento cuestionables o se produce una reepitelización aparentemente normal en la localización del tumor tras la terapia.

Por último, PET se ha aplicado también a la *detección de enfermedad recurrente*. En este sentido el informe de la VATAP destaca un estudio para detectar recurrencias locales en 12 pacientes y recurrencias linfáticas en 13 (Wong 1997)(2), en el que PET mostró una alta sensibilidad para detectar recurrencias en la localización primaria, pero no se aportan datos comparativos. En cuanto a la detección de recurrencias linfáticas PET fue más sensible que TAC o RMN, igual que el examen clínico y superior en especificidad a ambos métodos.

En resumen, para el cáncer de cabeza y cuello, se necesitan estudios controlados, prospectivos y cegados y multicéntricos (para conseguir un número adecuado de sujetos) para poder definir la utilidad del PET. Por tanto, **con el conocimiento actual, no puede recomendarse el uso rutinario de esta técnica en el manejo del cáncer de cabeza y cuello.**

CÁNCER DE MAMA

La literatura revisada aborda las siguientes aplicaciones de la PET en esta enfermedad:

- *Diagnóstico de enfermedad primaria desconocida:*

El trabajo de Palmedo (1997) (2) compara de forma prospectiva PET y Escintimamografía (SMM) con ^{99m}Tc MIBI en la evaluación prequirúrgica de 20 pacientes, con 22 lesiones primarias sospechosas por examen clínico o mamografía. El tamaño medio de las lesiones detectadas por PET fue de 29 mm (8-53), solo 3 pacientes tenían lesiones menores de 9 mm. Se usó también análisis cuantitativo de la captación del trazador para caracterizar la enfermedad, sin definir un punto de corte a priori. Aunque algunos datos del estudio sugieren que PET podría ser superior a SMM para detectar nódulos axilares, ninguno de los dos métodos podría determinar la extensión de la enfermedad. Los autores señalan que factores como el ciclo menstrual o la edad pueden alterar la captación de MIBI y FDG, así como la influencia del método utilizado para calcular la captación de FDG sobre la exactitud de los resultados.

Las variaciones en las características de las poblaciones estudiadas, de las técnicas de escaneo y de las unidades de análisis pueden afectar la generalización de los resultados, sobre todo a la población de mujeres que se han realizado una mamografía y en la que la prevalencia de malignidad es baja. Los valores predictivos y otras estimaciones deben interpretarse con precaución.

- *Detección de metástasis ganglionares en axila*

Las pruebas disponibles, que provienen de series de casos de pacientes con una prevalencia elevada de malignidad no apoyan el uso rutinario del PET como

prueba inicial para seleccionar pacientes para disección axilar. Algunos estudios recientes son más amplios; pero sesgos metodológicos e insuficiente información los sitúan en niveles bajos de calidad metodológica (C, D). No debe olvidarse la necesidad de evitar un resultado falso negativo con PET, cuando se va a decidir con esta técnica la realización de disección ganglionar. Se está realizando un estudio multicéntrico para evaluar el papel de PET en el estadiaje en axila y se incluyen pacientes en estadio N3. Deberían esperarse a los resultados antes de incorporar el PET en la práctica clínica rutinaria.

- *Detección de recurrencias y metástasis*

Dos estudios presentan el mejor nivel de evidencia sobre el uso del PET en esta aplicación, ambos son series retrospectivas de pacientes con sospecha de recurrencias o metástasis tras la batería diagnóstica convencional. PET se añade a tal batería. No queda claro hasta qué punto las pacientes representan series consecutivas de casos. Las lesiones benignas están poco representadas. En los dos estudios hay una proporción elevada de metástasis óseas en relación con las pulmonares, hepáticas o de la pared torácica. En ambos se utilizan escalas cualitativas para definir las lesiones y varios observadores en la interpretación de las imágenes. Uno de los autores (Moon, 1998 (2)) presenta algunos datos sobre variabilidad interobservador y cumple la mayoría de los criterios de MBE para el enmascaramiento; pero en el otro trabajo (Bender, 1997 (2)) no cegó a sus observadores respecto a otros datos del paciente.

Puede decirse que la evidencia sobre el uso de PET para detectar recurrencias y metástasis y en la definición de cáncer de mama desconocido está en su estadio más inicial. **PET suele ser parte de una batería de pruebas pero el valor marginal no se ha establecido.** Se corre por tanto el riesgo de introducir una prueba de elevada sensibilidad sin conocer qué beneficios aporta y en qué tipo de pacientes, como ha ocurrido en otras ocasiones. Debe insistirse en **la necesidad de realizar estudios que valoren el impacto clínico del PET en el manejo del cáncer de mama recurrente.**

Cualquier intento de correlacionar el PET con datos de supervivencia requiere el conocimiento de las características de la población de estudio y un tiempo de seguimiento apropiado. El rango de estadios de la enfermedad y los tratamientos correspondientes podrían además confundir los resultados. Se necesitan estudios amplios y rigurosos para definir la utilidad del PET como test pronóstico y para definir la utilidad de PET en relación con otras modalidades de imagen en pacientes con cáncer de mama.

ESTADIAJE DEL CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) Y DIAGNÓSTICO DE NÓDULO SOLITARIO PULMONAR (NPS)

Los informes no coinciden en el grado con el que las pruebas científicas apoyan la PET en esta indicación. BCBSA TEC en su revisión cualitativa y ECRI en su análisis cuantitativo, son los que producen las conclusiones más favorables. BCBSA TEC considera que la PET FDG cumple sus criterios para ambas indicaciones y que su utilización 'puede' cambiar el manejo de los pacientes. ECRI concluye que PET resulta costo-efectivo en el estadiaje de CPCNP, para permitir

confirmar resecabilidad a partir de un mediastino negativo con TAC; pero no es costo-efectivo cuando se usa en pasos más iniciales del diagnóstico o para diagnosticar NPS.

Otras agencias, como la VATAP, encuentran el cuerpo de la evidencia sobre PET insuficiente para establecer el papel de la PET en estas indicaciones. El cáncer de pulmón supone una carga considerable sobre los sistemas sanitarios de los países representados por las agencias de INAHTA. Por ello, **muchas abogan por la realización de estudios comparativos rigurosos, que incluyan SPECT por detección de coincidencia y sistemas PET de anillo parcial.**

A continuación se detallan los resultados del informe de la VATAP, que profundiza en estas dos indicaciones

CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP)

El TAC es el método diagnóstico de imagen preferido y se utiliza en distintos momentos de la enfermedad. El estadio de la afectación mediastínica se realiza según el tamaño de los nódulos linfáticos (los mayores de 1 cm suelen ser malignos); pero este criterio no siempre se cumple y se requiere una confirmación histológica para decidir el tratamiento más adecuado.

La PET se ha propuesto para definición de enfermedad primaria desconocida, de metástasis hiliares y mediastínicas, así como para detección de metástasis a distancia.

- *Definición de enfermedad primaria desconocida*

Los trabajos localizados presentan problemas metodológicos importantes que pueden haber sobrestimando la exactitud diagnóstica de la prueba.

- *Detección de metástasis*

Para mejorar el diagnóstico de adenopatías muchos investigadores sugieren completar la sensibilidad del TAC con el alto valor predictivo de PET. Consideran que un PET negativo tras un TAC positivo o indeterminado podría excluir la existencia de metástasis mediastínicas con un elevado grado de certeza y obviaría la utilización de técnicas más agresivas como la mediastinoscopia.

Por otro lado, las masas suprarrenales son frecuentes en pacientes con CPCNP, pero suelen ser benignas en ausencia de otras metástasis extratorácicas. El diagnóstico de estas masas suele permanecer oscuro tras la utilización de los métodos de diagnóstico por imagen convencional (TAC, RMN) y es necesario biopsiar para planificar el tratamiento. PET podría evitar la necesidad de biopsia. Los hallazgos de trabajos preliminares sugieren que PET puede diferenciar la benignidad de las masas mediante análisis visual y semicuantitativo; sin embargo es necesario confirmar esto en estudios más amplios.

Un trabajo de Bury (1997) (2) aporta la mayor evidencia hasta la fecha sobre exactitud diagnóstica en detección de adenopatías (TAC y PET son comparables), y metástasis a distancia. Sus resultados sugieren un modesto incremento en sensibilidad y valor predictivo negativo sobre los métodos de imagen convencionales, en esta última situación. Los autores refieren que PET cambió

correctamente el estadio M en el 14% de los casos y modificó el tratamiento en el 20% de los pacientes. Los métodos para evaluar estos cambios no se especifican en el artículo.

En los estudios se introduce con frecuencia un sesgo de revisión diagnóstica ya que el muestreo para la biopsia pocas veces se realiza de forma independiente a los resultados de las técnicas de imagen. Es necesario conseguir estimaciones exactas y robustas sobre los valores predictivos negativos de PET, reduciendo este sesgo para poder determinar la utilidad en el estadiaje mediastínico.

PET debe demostrar cambios en la certeza diagnóstica y/o en la planificación del tratamiento, o en la reducción del coste total en el manejo del paciente para justificar su papel en esta enfermedad.

El informe VATAP considera, al igual que en su anterior informe, que la evidencia disponible no apoya el uso rutinario de PET en el estadiaje del cáncer de pulmón.

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO (NPS)

El diagnóstico diferencial del NPS incluye varios procesos benignos y malignos. La forma maligna más frecuente es el carcinoma broncogénico. La prevalencia de NPS maligno publicada varía entre un 5 y un 70% según las características del estudio. Un NPS maligno representa un estadio clínico I, potencialmente curable con resección. Los granulomas infecciosos suponen la mayoría de los procesos benignos y la causa suele ser: coccidiomicosis, histoplasmosis y tuberculosis. Tras el examen clínico y la RX de tórax, el método radiológico de elección es el TAC. Para aumentar la capacidad de diagnóstico diferencial pueden usarse contrastes yodados y TAC de densitometría de alta resolución. Muchos NPS se clasifican como indeterminados tras el TAC y requieren biopsia. El PET se propone como una solución para mejorar el diagnóstico no invasivo y reducir así el número de biopsias.

Caracterización de NPS indeterminados

Desde el informe realizado por la VHA en 1996, se han realizado 2 estudios sobre exactitud diagnóstica que cumplieran los criterios de inclusión para el segundo informe. Ambos presentan sesgos importantes que limitan la generalización de sus resultados. Refieren falsos negativos que comprenden una variedad de CPCNP con diámetros entre 1 y 2,5 cm (el límite de resolución de PET está en torno a 1 cm). El impacto del PET en el tratamiento, sobre todo en la decisión de utilizar cirugía no se evalúa sistemáticamente.

Sigue siendo necesario contar con estudios rigurosos y con un espectro apropiado de pacientes para hacer estimaciones válidas acerca del valor de la PET en condiciones reales. Con los estudios revisados no puede determinarse la influencia de la PET en el diagnóstico de certeza ni en la planificación del tratamiento.

El Programa de Estudios Cooperativos de la VHA (Cooperative Studies Program of the VHA Office of Research and Development) ha financiado una investigación a varios años para determinar la eficacia del PET en el diagnóstico del NPS.

CÁNCER COLORRECTAL (CCR)

El tipo histológico más prevalente de CCR es el adenocarcinoma. Es frecuente que en el momento del diagnóstico existan metástasis hepáticas, abdominales y extrabdominales. También es frecuente la recurrencia tras la resección quirúrgica del tumor primario. El pronóstico y el manejo del paciente dependen de la profundidad de penetración en la pared intestinal, así como de la presencia de compromiso ganglionar regional y de la existencia de metástasis a distancia.

Las modalidades de imagen utilizadas más comúnmente son TAC, RMN, ultrasonografía endoscópica (UE) y ultrasonografía transabdominal. La UE se ha hecho muy popular en los últimos años por su capacidad de reflejar la profundidad de la penetración en la pared intestinal y el compromiso linfático regional. Sin embargo todas estas modalidades de imagen son incapaces de determinar la presencia y extensión de la enfermedad y de la recurrencia; por lo que se ha propuesto que medios diagnósticos como ultrasonografía intraoperatoria, inmunoescintigrafía arteriportografía y PET pueden aumentar la exactitud del estadiaje y de la detección de recurrencias.

La revisión más exhaustiva y actualizada sobre la PET en el CCR corresponde de nuevo a la del informe de la VATAP de 1998. Según ésta, cinco estudios cumplen los criterios de inclusión de la revisión. Dos de ellos tratan la eficacia técnica, el resto analiza la exactitud diagnóstica.

Estadiaje prequirúrgico

En todos los estudios PET se realiza añadido a la batería de pruebas clínicas y radiológicas habituales; pero el diagnóstico inicial no se describe en detalle. Las pruebas sugieren que cuando PET se añade al proceso diagnóstico se incrementa la sensibilidad para distinguir recurrencias de cambios posquirúrgicos y para documentar la presencia y extensión de metástasis tanto hepáticas como a distancia. Sin embargo las limitaciones metodológicas de los estudios comprometen la validez de estas estimaciones. Todos los estudios presentan alguna evidencia de cambios en el manejo de los pacientes atribuible al PET pero los métodos con los que valoran este aspecto no se comentan.

Seguimiento postquirúrgico

Los autores del informe no encontraron estudios que valorasen este aspecto; por otro lado, no existe acuerdo sobre el beneficio de realizar un seguimiento tras el tratamiento primario, y la frecuencia, tipo e indicaciones para este seguimiento usando técnicas de imagen no están estandarizadas (3).

MELANOMA

Durante los últimos años el melanoma maligno (MM) ha experimentado un incremento muy importante de la incidencia en muchos países. A pesar de su gran potencialidad para desarrollar metástasis, los casos diagnosticados en estadios

iniciales tienen buen pronóstico. La excisión completa del tumor primario y, ocasionalmente, la resección de las metástasis ganglionares regionales supone la única posibilidad de curación. El grosor del tumor primario (grados de Breslow) es el principal determinante del pronóstico y está fuertemente correlacionado con un incremento en la tasa de afectación ganglionar y sistémica. Cuando existen metástasis ganglionares regionales, tanto el número concreto de ganglios afectados como la carga total de afectación ganglionar aporta información pronóstica. La American Joint Commission on Cancer (AJCC) ha promovido un sistema de cuatro estadios para dividir a los pacientes más fácilmente por grupos de riesgo (Anexo 2).

No existe un tratamiento satisfactorio para la enfermedad diseminada; ni se ha establecido la estrategia óptima para manejar a los pacientes con una única lesión primaria mayor o igual a 1,5 mm. Idealmente, la disección ganglionar debe considerarse sólo cuando la afectación nodal ha sido documentada (las complicaciones asociadas oscilan entre un 5 y un 40%, la más frecuente es el linfedema). En los pacientes con pequeña carga ganglionar y pocas probabilidades de metástasis a distancia, el procedimiento puede ser curativo. Si el compromiso ganglionar es detectable clínicamente la posibilidad de curación se reduce, y la disección se realiza para paliar el efecto masa del tumor. El grupo ganglionar regional adecuado para disección puede ser difícil de identificar, y más de un grupo ganglionar puede requerir disección. El examen clínico y las técnicas de imagen anatómica, no permiten valorar adecuadamente la extensión de la enfermedad.

Varios estudios comparando PET con técnicas diagnósticas convencionales (TAC, escintigrafía planar, ultrasonografía) han referido una mayor sensibilidad y una especificidad similar o superior de la PET, respecto a estas (Anexo 3). Sin embargo estos resultados están amenazados por sesgos metodológicos importantes, como la inexistencia de grupos de comparación, las inadecuadas técnicas de enmascaramiento, o la baja representatividad de los grupos estudiados.

La utilización de la PET en el melanoma es un tema de debate entre los autores de las investigaciones seleccionadas. Por ejemplo, uno de los artículos compara la PET con la ultrasonografía (US) para la detección de metástasis ganglionares en 20 pacientes en los que existe sospecha clínica de éstas. Ambas tecnologías se comportan de forma similar en cuanto a sensibilidad y especificidad. Los autores consideran que al ser la US más fácil de realizar, consumir menos tiempo, ser más barata y estar más accesible, es preferible su utilización en el seguimiento del melanoma (4) (este grupo está llevando a cabo un estudio retrospectivo para evaluar la validez de la PET y compararla con las técnicas diagnósticas convencionales; pero no hemos encontrado ningún otro trabajo publicado por ellos, en este sentido, al buscar en Medline y EMBASE. Por otro lado, otro autor considera que PET detecta mejor la afectación metastásica frente al diagnóstico convencional (DC) y a un coste menor, y que la limitación, comentada en el trabajo de Blessing, para localizar una metástasis en relación a otras estructuras anatómicas puede resolverse comparándola con otra imagen obtenida con TAC, RMN, o mediante la fusión de imágenes PET-TAC espiral(5). Estos son aspectos a valorar al realizar una estimación del coste-efectividad de la PET, pues no se trataría de una simple sustitución de otras técnicas convencionales, como se defiende en los escasos abordajes de impacto económico de la PET.

También sería necesario valorar el papel de otras alternativas a PET en melanoma, como son los **anticuerpos monoclonales** (generalmente presentan una

alta especificidad pero relativamente poca sensibilidad: 59-71%); los anticuerpos antimelanoma yodados, (iodine-123)-(s)-IBZM, que parecen aportar resultados algo mejores; el **galio-67** que se ha comunicado con éxito variable; la **linfoescintigrafía**, útil para identificar drenaje ganglionar, pero no para predecir con exactitud el compromiso ganglionar. Más recientemente se está investigando (ensayos clínicos en marcha) la utilidad del '**ganglio centinela**'. Varios expertos en el manejo del melanoma se preguntan hasta qué punto la PET podría sustituir esta estrategia de ganglio centinela, para lo que proponen realizar estudios de comparación(6).

LINFOMA

La incidencia de LH (Linfoma Hodgkin) y LNH (Linfoma No Hodgkin) es menor del 8% de todas las neoplasias; pero entre los 15 y 54 años supone la 3ª y 2ª causa de muerte por cáncer en USA. Estas enfermedades están entre las potencialmente curables, incluso en casos recurrentes o avanzados. La extensión anatómica es el factor que de forma más importante influye sobre el tiempo de remisión y sobre la supervivencia en pacientes con LH. En los LNH intermedios o de alto grado, el estadiaje tiene una importancia limitada en la planificación del tratamiento, en relación a otros factores pronósticos (pobre 'performance status', síntomas B, masas mayores de 10 cm, 3 o más localizaciones extranodales, afectación de la médula ósea y LHD>500)(7). En los últimos 20 años el estadiaje de los LH se ha basado fundamentalmente, en la clasificación de Ann Arbor que tiene en cuenta la diseminación de la enfermedad. La detección del compromiso extranodal es importante, pues su peor pronóstico dictamina una terapia diferente. Varios estudios han mostrado que el conocimiento de la infiltración en médula ósea parece ser significativo para diseñar el tratamiento, sobre todo en los casos iniciales.

Ante esta situación, se supone que PET podría ser útil por su capacidad potencial para detectar cambios en el estadio metabólico del tumor, mucho antes de que se produzcan cambios morfológicos(8). Los trabajos publicados respecto al uso de la PET en el linfoma abordan diferentes aplicaciones de esta tecnología como afectación de ganglios linfáticos, infiltración de la médula ósea, infiltración del bazo, monitorización de la respuesta al tratamiento, capacidad pronóstica, o diferenciación entre recurrencia y tejido cicatricial postratamiento.

Para establecer la utilidad de esta tecnología, se necesita saber si el WB-PET (PET de cuerpo completo) es más sensible y específico que TAC y el resto de tecnologías diagnósticas habituales, en el estadiaje, y si la mejora en éste tiene impacto clínico (cambio en la conducta terapéutica, mejora en la calidad de vida, aumento de la satisfacción de clínicos y pacientes...), así como conocer si alguna de las indicaciones en las que PET puede usarse resulta más coste-efectiva.

En general en los distintos estudios revisados, la PET muestra un comportamiento favorable y parece resultar útil en cada una de las aplicaciones comentadas, especialmente en el diagnóstico de extensión; pero son estudios con pocos casos, amenazados por diferentes sesgos metodológicos (sujetos muy seleccionados, ausencia de enmascaramiento, dificultad para establecer estándares de referencia adecuados, ausencia de grupo control, etc.) y por el **momento en**

ninguno de ellos se analiza el impacto posible de la PET sobre la forma de manejar a los pacientes y menos aún sobre el pronóstico de estos.

PET según los datos de uno de los mejores trabajos publicados, resulta prometedora, pero los propios autores recomiendan la necesidad de evaluar el impacto clínico: ' *El significado clínico de estos hallazgos necesita ser determinado porque una valoración exacta de la extensión de la enfermedad es actualmente de limitada importancia*'(8).

El diagnóstico de extensión en el linfoma se centra, como se ha comentado, en la existencia de compromiso ganglionar y de metástasis extraganglionares, las técnicas para valorar dicha extensión presentan diversas limitaciones:

- **Afectación ganglionar:** los signos macroscópicos de malignidad como la necrosis central y la falta de homogeneidad se esperan en nódulos > de 15 mm; pero no son comunes en el linfoma no tratado. De ahí el debate existente sobre el tamaño en relación al TAC. Los nódulos mesentéricos y retroperitoneales se ven en TAC sólo en el 57-75% de los casos. Con la RMN se supone que pasa algo similar. El Galio-67 es un método establecido para valorar la naturaleza de masas residuales tras el tratamiento; pero no tiene utilidad en el estadiaje inicial(9). En la situación actual, si se demuestra que PET puede ahorrar técnicas invasivas, permite una visión de cuerpo completo y un manejo más exacto del paciente, quizás se consigan ahorros tanto desde el punto de vista del tiempo necesario para realizar las exploraciones, como desde el punto de vista económico. Hay muchos aspectos que afectan los resultados obtenidos con PET (tamaño del paciente, tiempo del periodo de captación, nivel de glucosa en plasma, tamaño y localización de la zona de interés). Estas fuentes de variabilidad deben ser adecuadamente valoradas, ya que pueden afectar la reproducibilidad a menos que se establezcan protocolos que tengan en cuenta tales factores.
- **Afectación extranodal:** la utilización de métodos no invasivos para detectar la afectación de la médula ósea, bazo e hígado, es aún un asunto sin resolver. La frecuencia de afectación de la médula ósea en los linfomas de nuevo diagnóstico suele ser de un 10% en pacientes con LH de un 25% en los linfomas no Hodgkin. Las tasas de afectación hepática y esplénica que se refieren son del 3.2% y 23% respectivamente para LH, y del 15.1% y 22% respectivamente para el LNH. Debido al mal pronóstico asociado, la afectación de órganos se define como estadio III o IV, según la infiltración sea localizada o difusa. En varios estudios se han comunicado sensibilidades para el TAC en la detección de esta infiltración que oscilan entre 15% y 37% para el bazo y entre el 19% y el 33% para el hígado. La ultrasonografía y el TAC parecen ser equivalentes en la evaluación del bazo y el hígado. El Galio 67 se usa sobre todo tras la terapia para detectar tumor residual activo, no parece tener un papel importante en el diagnóstico y estadiaje primarios, su utilidad está muy limitada en la evaluación del abdomen. La detección con RMN no suele ser fiable porque tanto el bazo normal como el linfomatoso pueden producir el mismo tipo de señal. Sin embargo a pesar de los avances diagnósticos en determinados grupos de pacientes, **la laparotomía se considera todavía el estándar de referencia para detectar**

enfermedad abdominal oculta. Pero las posibles complicaciones quirúrgicas, las secuelas inmunológicas tardías y la disponibilidad de terapia hacen que el uso de este procedimiento no sea muy aceptado(10). Existen varios estudios el aspecto del diagnóstico de extensión extraganglionar con PET; pero de nuevo su calidad metodológica limitada impide formular conclusiones válidas.

La PET en el linfoma se ha utilizado en otras aplicaciones. Existen trabajos publicados sobre su capacidad para establecer el pronóstico, valorar la respuesta al tratamiento, o para caracterizar el metabolismo tumoral (11) (12;13). En general se trata de investigaciones iniciales, realizadas con grupos reducidos, y con diferentes metodologías, lo que dificulta su comparación. No es posible por tanto extraer conclusiones a este respecto, a pesar de que los autores consideran que esta tecnología puede tener un papel interesante para detectar factores que permitan predecir la respuesta a determinadas terapias (sensibilidad/resistencia, respuesta a largo plazo, etc.).

En cuanto al análisis económico, la literatura es escasa. Sólo se ha seleccionado un estudio en el que se haga una valoración económica. Sí es frecuente encontrar alusiones a la necesidad de realizar estudios para conocer el coste-efectividad de la PET.

En el estudio realizado por Hoh y colaboradores (7) el costo total del estadiaje en los 18 pacientes fue de 37.974 dólares para la PET-FDG y 56.920 dólares para el conjunto de las pruebas habituales, lo que supone una diferencia de 18.946 dólares. Este menor coste de la PET tiene gran importancia dada la necesidad de re-estadiaje a lo largo de la evolución de la enfermedad(14). Sin embargo, **la mayoría de las veces la PET no sustituye a las pruebas diagnósticas habituales, sino que se añade a la batería diagnóstica, incrementando sensiblemente el coste.** Sería necesario conocer cuál es el papel más adecuado para la PET en el proceso de atención al linfoma, su capacidad para sustituir o no sustituir a otras tecnologías, y su impacto clínico, para poder llevar a cabo una verdadera valoración de su relación coste-efectividad. Todos estos aspectos dependen de la obtención de datos a partir de estudios bien diseñados y con un tiempo de seguimiento suficiente.

II.- INDICACIONES CARDIOLÓGICAS

La capacidad de PET para cuantificar la perfusión miocárdica con varios trazadores, podría ofrecer ahorros al eliminar por un lado angiografías innecesarias y por otro intervenciones de revascularización en pacientes inapropiados. Se han mencionado el SPECT de coincidencia, el de alta energía y el colimador 511 keV, como alternativas más baratas, técnicamente más simples y potencialmente más accesibles que los sistemas PET; sin embargo el tema está aún sin resolver.

PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Los informes coinciden en general en que PET funciona igual o mejor que otras técnicas de imagen alternativas, particularmente el SPECT con talio-201; **pero la**

magnitud de tal mejora y su contribución al manejo de los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) no está clara. La SPECT de coincidencia aporta la ventaja teórica de ser capaz de captar imágenes por emisión de positrones y por emisión gamma. El CEDIT considera que no hay evidencia científica para apoyar el uso de la detección de coincidencia con SPECT al realizar escintigrafía convencional. Los expertos coinciden en que para los estudios de perfusión miocárdica o de viabilidad no aparecen problemas prácticos cuando se usa SPECT de coincidencia con tecnecio y radiotrazadores de alta energía, pero no se puede garantizar la calidad cuando se usa talio de baja energía. Es necesario saber cuál es el abordaje más costo-efectivo, pero por el momento **se necesitan más pruebas para establecer el coste-efectividad de la PET en el diagnóstico de EAC.**

El informe INAHTA refleja el acuerdo de los distintos informes: **PET es más caro que todas las otras estrategias no invasivas y no ha sido capaz de reemplazar a la angiografía coronaria como el estándar definitivo en la evaluación de EAC en la mayoría de los pacientes sintomáticos.**

VIABILIDAD MIOCÁRDICA

La mayoría de las evaluaciones encuentran que PET parece tener una sensibilidad comparable y una mayor especificidad que otras modalidades; pero los estudios que comparan estos parámetros son pocos y de calidad metodológica pobre.

Con miras a mejorar el éxito de la revascularización y ahorrar costes, los datos son insuficientes para confirmar el coste-efectividad de la PET. AHFMR considera que los datos disponibles sobre las otras modalidades diagnósticas presentan las mismas limitaciones (SPECT, ecografía con dobutamina, y RMN). AATM sugiere un papel limitado del PET-FDG a pacientes con resultados no concluyentes en la imagen con reinyección retardada con talio (*delayed thallium-201 reinjection imaging*). HAYES (1999) concluye que la información con PET es clínicamente útil sólo en pacientes que son candidatos adecuados para revascularización.

NCCHTA identifica como una importante prioridad el coste-efectividad del SPECT de coincidencia y de la PET con colimador 511 keV, en pacientes seleccionados para revascularización. AHFMR apoya el uso de estos métodos en su población en asociación con estudios prospectivos con seguimiento largo.

MONITORIZACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

HAYES (1996) concluye que la eficacia de PET no se ha establecido de manera firme para valorar el efecto de la terapia farmacológica o de las técnicas de modificación de factores de riesgo en sujeto con EAC, hipertensión o cardiomiopatía.

III.-INDICACIONES NEUROLÓGICAS

NEUROPSIQUIATRÍA

PET permite evaluar cualitativa y cuantitativamente la fisiología cerebral y estudiar las bases bioquímicas de las enfermedades neurológicas. En este sentido, se ha propuesto para el diagnóstico de pacientes con epilepsia refractaria, como complemento a RMN, tratando de sustituir o reducir el uso de EEG invasivo. Ocho organizaciones han realizado revisiones de la literatura sobre esta aplicación. Los informes se centran sobre todo en el uso de la PET entre las crisis, para medir regiones hipometabólicas del lóbulo temporal. Parece ser, que podría beneficiarse una minoría de pacientes cuya epilepsia es difícil de controlar, pero **no se conoce el impacto sobre el manejo de los pacientes, ni en los resultados ni en los costes. Existe insuficiente evidencia para apoyar la sustitución del EEG invasivo, o las técnicas de imagen por la PET. No existen pruebas científicas para apoyar el uso de la PET en los pacientes cuya epilepsia no sea temporal.**

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

Los trabajos sugieren un comportamiento comparable o superior a otras tecnologías como TAC, RMN, SPECT o EEG; pero en general las evaluaciones concuerdan en valorar como de baja calidad dichos trabajos y consideran por tanto, que se requiere la realización de estudios rigurosos. **La utilidad potencial de la PET en esta enfermedad debe valorarse ante la ausencia de un tratamiento efectivo y frente a la accesibilidad y exactitud de otras modalidades diagnósticas, muchas de las cuales han sido mejor evaluadas.**

TUMORES CEREBRALES

Los trabajos que evalúan el papel de la PET en el diagnóstico de tumores cerebrales presentan diversos fallos metodológicos y sus peculiaridades impiden sintetizar sus resultados de forma cuantitativa.

Según AETS, que ha realizado recientemente una revisión sobre PET en neurología (15), aunque permite distinguir gliomas de alto y bajo grado de malignidad o más o menos anaplásicos, no permite diferenciar meningiomas primarios o recurrentes. Al compararla con otras técnicas gammagráficas no parece ser superior y en algún caso presenta mayor variabilidad interobservador. Debe señalarse la capacidad para diferenciar lesiones por radionecrosis y recidiva en tumores operados y radiados; aunque los distintos estudios aportan datos variables de sensibilidad y valores predictivos y presentan limitaciones metodológicas.

Para manejar a pacientes con estos tumores, sobre todo gliomas, BCBSA encuentra que en ninguna de las aplicaciones hay suficientes pruebas científicas que aporten conclusiones sobre los efectos de la PET en los resultados en salud. En cuanto al diagnóstico diferencial entre radionecrosis y tumor residual o recidiva, AATM en 1993 concluía que PET funciona mejor que las técnicas diagnósticas convencionales. De igual modo AETS señala que mientras PET parece ser superior a RMN, no es superior a SPECT. Además **el impacto en el manejo clínico no se**

ha documentado, la calidad general de las pruebas existentes es baja y se necesitan estudios de calidad.

TRASTORNOS CEREBROVASCULARES Y OTROS TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS Y NEUROPSIQUIÁTRICOS

La revisión de las pruebas científicas reconoce la contribución de la PET en el conocimiento de los mecanismos bioquímicos y fisiológicos de muchos cuadros cerebrovasculares y neuropsiquiátricos; pero **no está claro si añade información para mejorar el manejo de los pacientes o los resultados de salud**. AETS, NCCHTA y OSTEBA recomiendan la realización de estudios prospectivos para definir la contribución de la PET en estas áreas.

IMPACTO ECONÓMICO, SOCIAL Y ORGANIZATIVO

La creación y el mantenimiento de los centros de PET requieren una importante inversión de recursos y un alto grado de experiencia. La necesidad de optimizar el uso de los recursos sanitarios, hace que una tecnología de estas características deba ser evaluada en sus distintas aplicaciones, según éstas van apareciendo.

El coste de instalación en EE.UU. se sitúa entre los 1 y 3 millones \$USA. Los costes de operación son igualmente elevados traduciéndose en un precio estimado por exploración en una unidad de rendimiento estándar en un rango que va de 1000 a 3000\$, dependiendo del tipo de exploración.

El balance detallado entre el coste de esta tecnología y los posibles ahorros derivados de la reducción del uso de otras exploraciones e intervenciones alternativas establecería el sentido del impacto económico de la introducción de la PET en el sistema sanitario. Debe tenerse en cuenta que tecnologías diagnósticas como TAC o RMN han sido introducidas de forma aditiva, sin sustituir en la práctica indicaciones de las ya existentes.

En cuanto al **impacto social** es importante señalar que las indicaciones para las que la PET se considera prometedora, como son posibles metástasis en cáncer de mama y pulmón o la revascularización miocárdica, son situaciones críticas que amenazan a la vida de los pacientes. **Las expectativas de estos y la sobrestimación y confianza por parte de los profesionales podrían elevar innecesariamente el nivel de presión para realizar la prueba en muchas indicaciones.** La posibilidad de disponer de más información que pudiera abrir una esperanza para cambiar sustancialmente el manejo de la enfermedad, debe ser sopesada a la luz de los resultados de estudios en los que se pueda valorar el impacto real que la introducción de esta tecnología tendría sobre el nivel de salud de los mismos.

El **impacto organizativo** para los servicios sanitarios se considera muy elevado, no sólo por las instalaciones y el personal especializado y altamente cualificado que requeriría, sino por la necesidad de protocolizar minuciosamente la política de derivación de pacientes (indicaciones, profesionales adecuados para establecer la petición de esta prueba, necesidad de pruebas diagnósticas previas...), así como el seguimiento de los mismos (con PET u otras tecnologías diagnósticas).

COMENTARIOS ACERCA DE LAS POSIBLES INDICACIONES.

Las distintas indicaciones deben interpretarse con cuidado, pues en general y como se ha ido comentando, la investigación clínica y evaluativa proporciona aún un nivel de evidencia escaso o pobre. La investigación se encuentra todavía en la fase preliminar de definición de sus características operativas, para la mayoría de indicaciones. A esto se une la diferencia de rendimiento del sistema PET según el tipo de radionúclido utilizado, el número de espirales, la capacidad de resolución de las imágenes, etc. Lo que complica la interpretación y comparación de los distintos trabajos publicados. En este sentido, tienen mucha importancia las características técnicas de los procedimientos con los que se compara la PET, (TAC, RMN, mamografía, ecografía, etc.).

Se han propuesto tecnologías o procedimientos diagnósticos más baratos que la PET y que en teoría podrían aportar un rendimiento comparable al de ésta, este es el caso de la SPECT (Tomografía por Emisión de un Único Fotón); pero varios organismos aconsejan esperar a que se estudie su rendimiento en las investigaciones actualmente en marcha.

Los aspectos del impacto clínico, el impacto en el curso de la enfermedad y en los resultados de salud de los pacientes no han sido suficientemente valorados. No puede por tanto considerarse la PET como una tecnología suficientemente evaluada.

Recientemente se ha elaborado, en el marco de la comisión de prestaciones del CIT (Consejo Interterritorial), una propuesta de indicaciones del PET, a valorar bajo condiciones de uso tutelado (Anexo 5). Esta propuesta está siendo discutida por los distintos servicios de salud y deberá ser tenida en cuenta a la hora de tomar la decisión sobre la financiación de una determinada indicación de PET

Uniendo las conclusiones de las diferentes revisiones consultadas se puede ver qué es lo que se conoce sobre cada una de las posibles indicaciones:

Indicaciones oncológicas.

- **Cáncer de cabeza y cuello:** en el diagnóstico de recurrencias la sensibilidad de la PET es similar a la de TAC/RMN, siendo su especificidad algo superior, si bien el escaso número de pacientes no permite extraer conclusiones definitivas. **No puede recomendarse el uso rutinario de esta técnica en el manejo del cáncer de cabeza y cuello.** Si se decidiera incluir esta indicación sólo deberían aceptarse casos negativos en TAC/RMN, en los que exista una elevada probabilidad preprueba: casos muy seleccionados con mayor probabilidad de beneficio (alta razón de probabilidades).
- **Cáncer de pulmón y nódulo pulmonar solitario:** hay diferencia de opiniones sobre la utilidad del PET en el estadiaje del cáncer pulmonar de células no pequeñas y el diagnóstico de nódulo solitario pulmonar. Según el informe de la VATAP las mejores pruebas sobre exactitud sugieren que TAC y PET son comparables en detección de

adenopatías y que PET es un poco mejor en el diagnóstico de metástasis a distancia, por presentar una sensibilidad y un valor predictivo negativo algo mayores; pero PET debe demostrar cambios en la certeza diagnóstica y/o en la planificación del tratamiento, o en la reducción del coste total en el manejo del paciente para justificar su papel en esta enfermedad.

Sin embargo, dos organizaciones consideran justificado el uso de la PET en estas dos indicaciones: según la BCBSA TEC, PET-FDG cumple sus criterios para ambas y su utilización puede cambiar el manejo de los pacientes; en este mismo sentido, ECRI defiende que PET resulta costo-efectiva en el estadiaje de CPCNP, en concreto para permitir confirmar resecabilidad a partir de un mediastino negativo con TAC; sin embargo no considera a PET costo-efectiva cuando se usa en pasos más iniciales del diagnóstico o para diagnosticar NPS.

- **Cáncer de mama:** las pruebas disponibles no apoyan el uso rutinario de la PET como prueba inicial para seleccionar pacientes para disección axilar. Se está realizando un estudio multicéntrico para evaluar el papel de PET en el estadiaje en axila y se incluyen pacientes en estadio N3. Debería esperarse hasta la valoración de los resultados de este estudio antes de incorporar el PET en la práctica clínica rutinaria. PET podría ser parte de una batería de pruebas; pero el valor marginal no se ha establecido. Autores de diversos trabajos señalan la necesidad de realizar estudios que valoren el impacto clínico del PET en el manejo del cáncer de mama recurrente.
- **Cáncer de colon y recto:** en esta enfermedad hay que diferenciar las siguientes posibles aplicaciones: 1)Distinción entre cicatriz y recurrencia: los niveles de sensibilidad y especificidad son similares a los de la RMN. 2)Respuesta al tratamiento quimioterápico: parece que la PET presenta características de exactitud diagnóstica favorable. Sin embargo, no se ha comparado con otras técnicas alternativas. 3)Diagnóstico de metástasis hepáticas operables: los niveles de sensibilidad y especificidad son similares a los de la RMN.
- **Melanoma:** la revisión de los trabajos sobre estadiaje sugiere un buen comportamiento de la PET (sensibilidad, especificidad y exactitud) en la detección de metástasis ganglionares; pero no pueden olvidarse las limitaciones metodológicas de los estudios. Debido al buen pronóstico que presenta el melanoma en los estadios I y II de la AJCC, los esfuerzos deberían focalizarse en asegurar que no existe afectación ganglionar y si la hay a realizar una resección terapéutica. Por ello si se decidiera aprobar el uso de esta tecnología en el melanoma, debería ser en un entorno controlado de investigación, que permitiera conocer el papel de la PET en este sentido, y compararlo con la estrategia de ganglio centinela. Sería aconsejable establecer un grupo de expertos, que con la metodología adecuada valore las indicaciones susceptibles de evaluación

La propuesta realizada en el marco de la comisión de prestaciones, respecto al melanoma, se decanta por admitir las “peticiones referentes a la evaluación de sospecha de recurrencia operable, en el estadio preoperatorio”.

- **Linfoma:** ante el nivel de conocimiento actual en este terreno, la PET debería limitarse, en principio, al estadiaje en el diagnóstico primario del LH, cuando por los datos obtenidos con las pruebas habituales se considere que el paciente se encuentra en estadios precoces de la enfermedad, ya que en este tipo de linfoma la extensión anatómica es el factor más determinante sobre el tiempo de remisión y sobre la supervivencia. En el caso de los LNH existen varios factores, como el grado de diferenciación (bajo, intermedio o alto), la existencia de síntomas B, de masas mayores de 10 cm, de afectación de tres o más localizaciones extranodales, afectación de la médula ósea o los niveles de LHD>500. Es por ello más complicado determinar el beneficio que puede reportar la PET; pero un PET de cuerpo entero podría servir para determinar la afectación nodal y extranodal en un mismo acto. Sin embargo, debido a la heterogeneidad que caracteriza a este grupo de neoplasias y a la diferente evolución (los de bajo grado suelen seguir un curso favorable con un tratamiento poco agresivo o incluso sin tratamiento) sería necesario valorar la situación mediante un comité de expertos de las distintas disciplinas implicadas (oncología, hematología, medicina nuclear, radiología...).

En EE.UU., se ha aprobado temporalmente la financiación de la PET en el linfoma y en el melanoma con la finalidad de recabar información acerca de su utilidad y de su relación coste-beneficio. Si se contempla la posibilidad de financiar esta aplicación de la PET en nuestro sistema sanitario público, debería estar siempre en un entorno de uso tutelado, de manera que se registren todos los datos necesarios para evaluar a medio plazo la conveniencia de incluir esta prestación.

Indicaciones neurológicas

- Localización prequirúrgica de la epilepsia temporal: la PET no ha demostrado que pueda remplazar a otras técnicas. Esta indicación ha sido incluida en la propuesta de uso tutelado comentada anteriormente.
- Alzheimer: aunque la PET puede resultar útil para ayudar a diagnosticar esta enfermedad, el hecho de no disponer actualmente de opciones terapéuticas claras que mejoren el pronóstico y la ausencia de pruebas científicas apropiadas sobre el valor de la PET, descarta esta indicación en la clínica. Un test diagnóstico con alta exactitud debería ser probado primero en el ámbito de investigación epidemiológica y en la evaluación de terapias potenciales. Sería necesario además contextualizar el uso de la PET en el conjunto de las pruebas diagnósticas (clínicas, epidemiológicas y genéticas) disponibles para esta enfermedad.

Indicaciones quirúrgicas

No se ha demostrado que la PET supere a las técnicas utilizadas hasta ahora para estudiar la viabilidad miocárdica, ni las posibilidades de revascularización en la enfermedad coronaria leve o moderada.

Otras indicaciones

La PET se ha utilizado para estudiar la **estructura cerebral** así como para localizar las zonas responsables de actividades como la atención, el conocimiento, comprensión del lenguaje, etc. También se ha utilizado para valorar la situación de varios tipos de **neurotransmisión**. Se ha visto un amplio rango de anomalías neuroquímicas en relación con distintos desórdenes psiquiátricos y neurológicos, así como con el proceso de envejecimiento normal. Hay mucha investigación en marcha en este campo.

RECOMENDACIONES

- La síntesis de la evidencia descrita anteriormente debe ser un elemento muy importante a tener en cuenta en la toma de decisiones sobre la introducción, planificación y financiación de esta prueba por el sistema sanitario público en Andalucía.
- En la situación actual de desarrollo de la tecnología, es particularmente importante restringir la posibilidad de solicitar la prueba a las indicaciones o situaciones clínicas específicas en las que la PET cuenta con mayor probabilidad de eficacia diagnóstica y en las que se dispone de tratamientos efectivos, o existe la posibilidad real de mejorar la calidad de vida de los pacientes o de evitar intervenciones innecesarias.
- Para establecer estas indicaciones, deben utilizarse criterios clínicos muy concretos que eviten posibles ambigüedades, y especifiquen el conjunto de datos necesarios en cada caso para evaluar las peticiones (datos de sospecha clínica, situación en el curso de la enfermedad y pruebas diagnósticas previas)
- La elaboración de estos criterios podría requerir la utilización de métodos de consenso de expertos para establecer las indicaciones y protocolizar las peticiones, contando con las circunstancias del contexto concreto en que se podría utilizar (p.e. disponibilidad de técnicas diagnósticas). Dada la rápida evolución de la técnica podría ser necesario realizar revisiones periódicas.
- La variabilidad en la precisión y exactitud diagnóstica entre distintos equipos, técnicas de escaneo, protocolos de preparación de los pacientes, tipos de lectura, etc., plantea la necesidad de desarrollar sistemas de evaluación continua y de cumplimiento de requisitos mínimos de calidad, que aseguren la comparabilidad y credibilidad de los resultados obtenidos con PET.
- Asimismo sería importante establecer un sistema de registro que permita el seguimiento y evaluación de esta tecnología en la práctica, y facilite la realización de estudios de investigación.

REFERENCIAS

- (1) Adams E, Asua J, Conde-Olasagasti J, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I et al. Positron Emission Tomography. Experience with PET and Synthesis of the Evidence. Stockholm: 1999.
- (2) Adams E, Flynn K. Positron Emission Tomography. Descriptive Analysis of Experience with PET in VA. A Systematic Review Update of FDG-PET as a diagnostic Test in Cancer and Alzheimer's disease. Boston: 1998.
- (3) NHS Centre for Reviews and dissemination UoY. The management of colorectal cancer. Effective Health Care 1997; 3(6): 1-12..
- (4) Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography. A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. Arch Dermatol 1995; 131(12):1394-1398.
- (5) Boni R. Whole-body positron emission tomography: an accurate staging modality for metastatic melanoma. Arch Dermatol 1996; 132(7):833-834.
- (6) Holder-WD J, White-RL J, Zuger JH, Easton-EJ J, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. Ann Surg 1998; 227(5):764-769.
- (7) Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. J Nucl Med 1997; 38(3):343-348.
- (8) Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, Von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur J Nucl Med 1998; 25(7):721-728.
- (9) Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. Ann Oncol 1998; 9(10):1117-1122.
- (10) Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. Radiology 1998; 206(2):475-481.
- (11) Dimitrakopoulou SA, Strauss LS, Goldschmidt H, Lorenz WJ, Maier BW, Van Kaick G. Evaluation of tumour metabolism and multidrug resistance in patients with treated malignant lymphomas. Eur J Nucl Med 1995; 22(5):434-442.

- (12) Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91(12):4464-4471.
- (13) Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91(12):4464-4471.
- (14) Carreras-Delgado JL, Perez-Castejon MJ, Montz AR, Nieto MC. Tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico y valoración de los linfomas. *Sangre* 1997; 42(4):315-321.
- (15) Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Salud y Consumo. Tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en Neurología. Madrid: AETS, 1999.
- (16) Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(5):1770-1776.
- (17) Hsueh EC, Gupta RK, Glass EC, Yee R, Qi K, Morton DL. Positron emission tomography plus serum TA90 immune complex assay for detection of occult metastatic melanoma. *J Am Coll Surg* 1998; 187(2):191-197.
- (18) Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998; 82(9):1664-1671.
- (19) Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1996; 6(4):325-329.
- (20) Steinert HC, Huch-Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B et al. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 195(3):705-709.
- (21) Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203(3):795-800.
- (22) Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der WJ et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998; 91(9):3340-3346.

Otras Referencias Consultadas

The Technology Assessment Program of the Management Decision and Research Center. Positron Emission Tomography. U.S. Department of Veterans Affairs, Boston 1996.

Ministerio de Sanidad y Consumo- Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Informe sobre la tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología clínica no neurológica. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, Octubre 1997.

Ministerio de Sanidad y Consumo- Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Tomografía por emisión de positrones (PET). Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, Marzo 1995.

Asua J, Hurtado I. Tomografía por emisión de positrones: su utilidad clínica. Vitoria: Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (OSTEBA), 1998.

Corabian P, Hailey D. Functional diagnostic imaging in epilepsy. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 1998.

Hustinx-R; Paulus-P; Jacquet-N; Jerusalem-G; Bury-T; Rigo-P. Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. Ann Oncol. 1998; 9(4): 397-401.

ANEXOS

ANEXO I: RESULTADOS DE OTROS INFORMES DE EVALUACIÓN

Modificado de Referencia 1

Organización	Fecha	Indicaciones	MÉTODOS	Conclusiones/Recomendaciones
AETS	Dic 1995	<ul style="list-style-type: none"> • Perfusión miocárdica • Viabilidad miocárdica 	Síntesis de informes: ECRI y AHCPR	<p>PET y SPECT aparentan un funcionamiento similar en el diagnóstico de perfusión coronaria y para tomar las decisiones necesarias tras éste diagnóstico (AHCPR).</p> <p>Reemplazar PET por SPECT o vice versa para determinar viabilidad miocárdica depende de cuál sea más coste-effective (ECRI).</p>
AETS	Oct. 1997	<ul style="list-style-type: none"> • Oncología • C. cabeza y cuello • recurrencia C. colorrectal • C. mama • C. pulmón • NPS • C. páncreas • Metástasis de melanoma • C. Ovario 	Revisión sistemática	<p>No pueden establecerse conclusiones definitivas acerca de la contribución relativa de PET en el manejo del paciente oncológico.</p> <p>PET parece ofrecerse como una buena alternativa en el estadiaje de c. pulmonar y en el diagnóstico de NPS.</p> <p>Al no existir ensayos clínicos controlados, PET es considerada una tecnología en investigación.</p> <p>Se necesitan ensayos clínicos rigurosos para evaluar el impacto clínico de PET en todas las indicaciones clínicas.</p>

Organización	Fecha	Indicaciones	MÉTODOS	Conclusiones/Recomendaciones
AETS	Mayo 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Neurología • Enfermedad de Alzheimer • Parkinsonismos • Epilepsia • Tumores cerebrales • Otras aplicaciones 	Revisión sistemática	<p>FDG-PET ha demostrado utilidad clínica en el manejo de:</p> <p>Epilepsia Refractaria parcial compleja y epilepsia en pacientes candidatos a cirugía, como una prueba complementaria diagnóstica y pronóstica. No evita métodos invasivos en la mayoría de las ocasiones.</p> <p>Diagnóstico diferencial entre radionecrosis y lesión residual o recidiva.</p> <p>PET es útil en el diagnóstico precoz de EA. Esto no modifica el actual manejo clínico de la enfermedad.</p> <p>Es notable la falta de estudios de calidad orientados a establecer la utilidad de PET en el manejo de los pacientes y en su contribución a la mejora de resultados.</p> <p>Se recomienda desarrollar estudios prospectivos adecuados, sobre todo para responder preguntas de gran interés para el Sistema Nacional de Salud, encaminadas a usar esta tecnología de un modo eficaz.</p> <p>Debería establecerse un marco de uso controlado.</p>

Organización	Fecha	Indicaciones	MÉTODOS	Conclusiones/Recomendaciones
AHFVR	1999	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración funcional de viabilidad miocárdica en pacientes candidatos para revascularización • Incluye FDG y algunas referencias a N-13, C-11 y Rb-82 	<p>Revisión sistemática</p> <p>Interés en exactitud, efectos sobre el manejo los pacientes y resultados</p>	<p>Exactitud: para identificar zonas viables de miocardio PET y ECO parecen dar un rendimiento similar; pero la baja calidad de los estudios, impide obtener pruebas concluyentes</p> <p>Poca información sobre impacto en los resultados. Parece que PET es capaz de predecirlos pero no se ha demostrado con certeza</p> <p>Las prometedoras ventajas del PET para evaluar VM no han sido ratificadas aún por pruebas científicas que demuestren beneficio para el cuidado de los pacientes, los datos comparativos son limitados y el desarrollo técnico es muy rápido. Su uso en Alberta debería ir asociado con estudios prospectivos con largos periodos de seguimiento</p>
BCBSA TEC	Mayo 1997	<ul style="list-style-type: none"> • Oncología • Cáncer de pulmón • C. de mama • C. de Páncreas • C. Colorrectal • C. cabeza y cuello • Limfoma • Melanoma • Tumores músculo-esqueléticos • Otros cánceres: tiroides, Paratiroides, Ovarios, Hepatocelular, Timoma, Próstata, Cél Germinales y esófago 	<p>Revisión sistemática (sólo PET completos)</p>	<p>El PET FDG cumple los criterios de BCBSA TEC para 2 indicaciones en C de pulmón:</p> <p>Estadaje de nódulos linfáticos mediastínicos</p> <p>Diagnóstico de NPS cuando RX de tórax y TAC no han podido descartar malignidad y cuando los resultados del test puedan cambiar el manejo del paciente</p> <p>PET FDG no cumple los criterios BCBSA TEC para todos los otros tumores no-CNS, pues la evidencia existente no permite llegar a conclusiones sobre el impacto de la tecnología en los resultados</p> <p>Este informe está siendo actualizado y estas conclusiones podrían cambiar a la vista de nuevos datos</p>

Organización	Fecha	Indicaciones	MÉTODOS	Conclusiones/Recomendaciones
BCBSA TEC	Marzo 1997	<ul style="list-style-type: none"> • Neurología • Diagnóstico diferencial de masas intracraneales sintomáticas • Diferenciación de alto y bajo grado en tumores cerebrales • Guía en biopsias estereotáxicas o biopsias de masas intracraneales documentadas • Diferenciación de tumores cerebrales recurrentes vs radionecrosis • Monitorización de la respuesta a tratamiento en pacientes con tumores cerebrales 	Revisión sistemática	<p>PET FDG no cumple los criterios BCBSA TEC para ninguna de las indicaciones de tumores, pues la evidencia científica no permite llegar a conclusiones sobre el efecto en los resultados en salud.</p> <p>Este informe está siendo actualizado y estas conclusiones podrían cambiar a la vista de nuevos datos</p>
BCBSA TEC	Marzo 1997	Epilepsia Refractaria parcial compleja y epilepsia en pacientes candidatos a cirugía	Revisión sistemática	PET FDG cumple los criterios BCBSA TEC para la evaluación de estos. El resto de situaciones en las que incluyen desórdenes epilépticos no los cumplen.
BCBSA TEC	Marzo 1997	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de isquemia aguda • Valoración de afasias 	Revisión sistemática	PET FDG no cumple los criterios BCBSA TEC para la evaluar la enfermedad cerebrovascular falta de evidencia científica.
BCBSA TEC	Oct. 1995	Perfusión miocárdica en pacientes en riesgo "intermedio" de EAC	Revisión sistemática y análisis del funcionamiento de PET	<p>PET con ^{82}Rb en estos pacientes cumple los criterios BCBSA TEC .</p> <p>*definido como una probabilidad entre 25 – 75% de tener: una oclusión de 50% o más de la rama izquierda o mayor o igual al 70% de oclusión en cualquier arteria coronaria.</p>
AATM	1996	Autismo	Síntesis de la evidencia científica	Falta de unas imágenes anatómicas o funcionales que puedan asociarse con la presencia de autismo. Los estudios son de baja calidad metodológica. PET es una tecnología experimental para esta indicación.

Organización	Fecha	Indicaciones	MÉTODOS	Conclusiones/Recomendaciones
CAHTA	1997	PET y cirugía estereotáxica en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas	Síntesis de la evidencia científica	No hay evidencia científica que demuestre una correlación consistente entre las imágenes con PET y distintas alteraciones neuropsiquiátricas. Los estudios son de baja calidad metodológica. PET es una tecnología experimental para estas indicaciones.
CEDIT	Feb. 1998	PET FDG y PET de coincidencia PET (CDPET) en los hospitales públicos de París	Panel de expertos	Se abordan aspectos técnicos, clínicos, económicos, y de gestión, desde la perspectiva del sistema público francés. La literatura no es concluyente pero parece apoyar el uso de PET en C. de próstata y tener un valor potencial en al menos 4 áreas: c. pulmón, c. colorrectal, linfoma, y c. mama. CEDIT recomienda establecer un centro PET para pacientes con cáncer en los hospitales públicos de París, a la vez que financiar estudios comparativos entre PET y CDPET en estadiaje prequirúrgico de c. pulmonar para analizar su contribución al diagnóstico y su efectividad.
CEDIT	Feb. 1998	CDPET para realizar escintigrafía convencional	Panel de expertos	No existe evidencia El uso de CDPET para realizar escaners con Tecnecio y trazadores de alta energía no parece presentar ningún problema No se puede garantizar la calidad de los escaners con tallo usando CDPET. CEDIT no recomienda realizar estudios para comparar gammacámaras convencionales vs. CDPET con tallo.
ECRI	Junio 1998	C. pulmón (CPCNP)	Revisión sistemática, meta-analisis, analisis de coste-efectividad	PET no es costo-efectivo para diagnosticar un NPS como benigno o maligno. Por tanto debe utilizarse TAC y confirmar los positivos con punción biopsia. PET es costo-efectivo para el estadiaje de CPCNP cuando se usa sólo para confirmar hallazgos negativos del TAC sobre metástasis sospechosas no resecables de nódulos linfáticos mediastínicos. Es preferible la biopsia mediastínica para confirmar hallazgos positivos de TAC sobre metástasis.

Organización	Fecha	Indicaciones	MÉTODOS	Conclusiones/Recomendaciones
HAYES	Jul. 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Perfusión miocárdica • Viabilidad miocárdica 		<p>La evidencia sugiere que PET es la estrategia diagnóstica no invasiva más exacta y fidedigna para detectar la presencia y severidad de CAD, PET no sustituye a la angiografía coronaria en la mayoría de los pacientes con sospecha de EAC.</p> <p>La indicación cardiológica principal es la valoración de la viabilidad miocárdica y la identificación de aquellos con EAC y LVD que presentan un riesgo más elevado y que se beneficiarían más de la revascularización. La información aportada por PET es útil clínicamente sólo en los que es posible una revascularización exitosa.</p>
HAYES	Marzo 1998	C. pulmón		<p>La eficacia de PET para cada aplicación revisada no está firmemente establecida debido a la escasez y calidad de las pruebas científicas disponibles.</p> <p>No se dispone de estudios de coste-efectividad sobre PET en c. pulmonar. No se ha demostrado en la mayoría de los casos que información adicional que aporta se traslade en mejoras en el manejo a en los resultados de los pacientes.</p> <p>Se necesitan estudios de diseño adecuado.</p>
HAYES	Jul. 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma • Melanoma • C. mama • C. colorrectal (CCR) 		<p>Las pruebas científicas sugieren que PET puede llegar a demostrar que es una tecnología que puede sustituir a una a más de los tests usados habitualmente en el diagnóstico oncológico.</p> <p>Se requieren nuevos estudios en pacientes con linfoma, melanoma, o C. mama que comparen PET con las estrategias alternativas y demostrar mejora en los resultados clínicos.</p> <p>En CCR PET podría considerarse médicamente necesario ante resultados normales o equívocos con imagen convencional para confirmar sospecha o recurrencia post-tratamiento, si sus resultados pueden cambiar significativamente el manejo del paciente o mejorar los resultados.</p> <p>Se necesitan nuevos estudios que comparen PET con otras alternativas en el diagnóstico de CCR primario y en la detección de recurrencias, así como definir criterios para seleccionar pacientes que podrían beneficiarse de su uso.</p>

Organización	Fecha	Indicaciones	MÉTODOS	Conclusiones/Recomendaciones
NCCHTA	Feb. 1999	<ul style="list-style-type: none"> • C. cabeza y cuello • C. mama • C. pulmón • NPS • C. Colorrectal (CCR) • Enf. Alzheimer • Enf Cerebrovascular • Epilepsia • Enf Parkinson • Demencia • perfusión y viabilidad miocárdica 	<p>Revisión sistemática (actualiza y expande el informe VATAP de 1996)</p> <p>Incluye un Delphi con tres rondas para identificar prioridades de investigación para el NHS</p>	<p>Resultados de la revisión</p> <p>La evidencia sobre exactitud diagnóstica es limitada debido a sesgos en el diseño y a la utilización de muestras de pacientes reducidas.</p> <p>Se requieren pruebas científicas que demuestren el coste-efectividad de las diferentes modalidades de imagen por emisión de positrones para todas las indicaciones propuestas.</p> <p>Prioridades de investigación (en orden descendente)</p> <p>Coste-efectividad de PET de anillo completo y PET de gamma cámara en estadiaje preoperatorio de pacientes con cáncer de pulmón</p> <p>Comparación de PET de anillo parcial y anillo completo en oncología</p> <p>Coste-efectividad de PET completo y PET de gamma camera en estadiaje y monitorización de respuesta al tratamiento en c. mama.</p> <p>Coste-efectividad relativo de PET gamma con PET de colimador 511 keV para pacientes seleccionados para revascularización miocárdica.</p>

Organización	Fecha	Indicaciones	MÉTODOS	Conclusiones/Recomendaciones
OSTEBA	Sep. 1998	<ul style="list-style-type: none"> • C. cabeza y cuello • C. colorrectal • C. mama • C. pulmón • NPS • C cerebral • C. pancreático • Melanoma • Tejidos blandos • perfusión y viabilidad miocárdica • Epilepsia • SN. West • SN Lennox-Gastaut • Enf Alzheimer 	<p>Síntesis de la literatura.</p> <p>Estudio de utilización de recursos</p>	<p>Se requieren estudios de calidad metodológica adecuada para definir el papel de PET en la práctica clínica rutinaria.</p> <p>En determinadas situaciones PET puede tener una utilidad complementaria, posiblemente en un futuro con imágenes híbridas o de fusión.</p> <p>PET podría ser apropiado en un estudio caso por caso, tomando en consideración características de la enfermedad, situación del paciente, problema diagnóstico, calidad de la información complementaria que puede obtenerse y su posible influencia en la toma de decisiones clínicas.</p> <p>Sería adecuado instaurar un registro de casos para profundizar en el conocimiento sobre el valor real de PET.</p> <p>Existe acuerdo sobre la utilidad de PET en:</p> <p>diagnóstico de NPS cuando otros tests no son concluyentes</p> <p>Estadaje del c. pulmón</p> <p>Localización de focos epilépticos en epilepsia refractaria del lóbulo temporal.</p> <p>Aunque ayuda en el diagnóstico de la Enf de Alzheimer, la ausencia de terapia eficaz hace que la información no resulte relevante e desde un punto de vista clínico y terapéutico.</p> <p>Para el resto de indicaciones es recomendable esperar a que aparezcan resultados de nuevos estudios.</p> <p>Están disponibles en el mercado (y están siendo estudiadas) gamma cámaras con detección de coincidencia que podrían ofrecer como ventajas un menor coste y una tecnología más simple respecto PET.</p>

Organización	Fecha	Indicaciones	MÉTODOS	Conclusiones/Recomendaciones
SFOSS	1999	<ul style="list-style-type: none"> • C. pulmón • C. cabeza y cuello. • Melanoma 	Propuestas de evaluación sobre registros y estudios multicéntricos (en marcha)	<p>SFOSS propuso a su comité federal la creación de un registro para poder realizar estudios de coste-efectividad con las siguientes características:</p> <p>Evaluación continua del registro en la recogida de un conjunto mínimo de datos</p> <p>Protocolos estandarizados multicéntricos para uso de PET en c. cabeza y cuello, melanoma y c. de pulmón. Otras indicaciones podrían incluirse posteriormente.</p> <p>Permitir el acceso a los datos centrales solo a los centros participantes.</p> <p>Definición de criterios de control de calidad y de reembolso para PET y SPECT de coincidencia.</p> <p>Reembolsar sólo a las instituciones que participen en el registro.</p> <p>Establecer un grupo de trabajo para supervisar los protocolos de uso de PET.</p> <p>Se encuentra en revisión</p>

ANEXO 2: ESTADIOS DE LA AMERICAN JOINT COMMISSION ON CANCER PARA EL MELANOMA

ESTADIO AJCC	
I	$\leq 1,5$ mm
II	$> 1,5$ mm
III	Diseminación a ganglios regionales
IV	Metástasis a distancia

ANEXO 3: RESUMEN DE LOS TRABAJOS MÁS RELEVANTES SOBRE PAPEL DE LA PET EN EL MELANOMA

Aplicación	Estudio	Sujetos	Resultados	Lectura PET	Gold Standard	Enmascaramiento
Estadía: mm \geq 1mm candidatos a resección ganglionar	Macfarlane 1998 (16)	23 (grosor 1,1-8 mm)	S=85% E=92% 21 de 24 grupos ganglionares correctamente clasificados con PET	<i>Semicuantitativo (a veces SUV)</i> <i>2 Obs. independientes pero consenso si desacuerdo</i> No todos WBPET	BP ganglios linfáticos	Sí cirujano Si obs PET
Estadía: detección metástasis ocultas. PET+TA90-ELISA	Hsueh 1998 (17)	87 tras resección total de mt <i>12 m seg</i>	6 meses 25p rec+: 18 PET+/ 18 TA90+ 66p rec-: 57 PET-/ 50 TA90- 12 meses 33p rec+: 20 PET+/20 TA90+ 54p rec-: 51 PET+/47 TA90-	Obs. con experiencia en cada centro. No hay más datos	Seguimiento clínico	?
Estadía y seguimiento	Rinne 1998 (18)	estadía 52 re-estad. 48	PET por paciente: S=100%, E=95.5%, EX=97.9% PET por mt: S=91.8%, E=94.4%, EX=92.1% DC por paciente: S=84.6%, E=68.2%, EX=77.1% DC por mt: S=57.5%, E=45%, EX=55.7%.PET + sensible en mt abdominales y cervicales. TAC + sensible en mt	2 Obs. independientes	BP + seguimiento clínico	Sí

			pulmonares pequeñas			
Estadíaaje	Holder 1998 (6)	63 estadíaaje para Intto 13 solo seg	PET: S=94.2%, E=83.3% EX=89% TAC: S=55.3%, E=84.4% EX=69.4% Ambas similares en mt pulmonares	Cualitativa. 2 Obs.. Independiente?	TAC, BP, Clínica	No
Detección mt Manejo	Damian 1996 (19)	100	PET detecta el 93% de las lesiones En 20 pacientes las detecta unos meses antes que el DC En 22 pacientes cambia el manejo	Cualitativa	DC, BP, Clínica	No
Detección mt ganglionares	Blessing 1995 (4)	20 sospecha clínica de mt	US S=76%, E=93% PET S=74%, E=93%	Cualitativa? PET: 3 Obs. no independientes US: 1 Obs	BP y/o seguimiento con US	Sí
Estadíaaje	Steiner 1995 (20)	23 melanoma con mt 10 nuevo dco grosor >1.5mm	Estadios I o II S=92%, E=77% EX=89% Estadios II S=75%, E=100% EX=81% Según autores: necesidad estudios de resultados	Cualitativa. 3 obs no independiente, por consenso	DC, BP, Clínica— consenso con todos los datos sobre un paciente	No
<p><i>BP: Bp: biopsia; Obs.: observadores; mt: metástasis; seg: seguimiento; Intto: inmunoterapia; US: ultrasonografía; SUV: standard uptake values; Semicuantit: lectura semicuantitativa; WBPET: whole body PET; rec+: recurre la enfermedad / rec-: no recurre; TA90-ELISA: test ELISA con anticuerpo TA90.</i></p>						

ANEXO 4: RESUMEN DE LOS TRABAJOS MÁS RELEVANTES SOBRE DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN EN LINFOMA

Aplicación	Estudio	Sujetos	Resultados	Lectura PET	Gold Standard	Enmascaramiento
Estadía	Stumpe 1998 (8)	35 LH 15 NH	PET LH:S=86% ¹ ; E=96% NH:S=89% ¹ ; E=100% TAC LH: S=81%; E=41% NH: S=86%; E=67%	Cualitativa, 3 obs., independ.	Datos del paciente + seguimiento 6 meses	GS
Estadía	Hoh 1997 (7)	7 LH 11 NH	PET Exacto en 17 p DC Exacto en 15p Coinciden en 16 de 18	Cualitativa. 3 obs. ¿Independ.?	Biopsia y/o seguimiento	Sí
Estadía	Bangerter 1998 (9)	44 LH	PET + en 38 p (86%), cambia manejo en 6 casos Méd. Ósea: 7 + de 8	Cualitativa. 2 obs. Independ.	Diagnóstico Habitual	Sí
Afectación Linfática	Moog 1997 (21)	27 LH 33 NH	Análisis por estaciones ganglionares ² <ul style="list-style-type: none"> • PET+TAC:16+ • PETsolo:25+ • TACsolo:6+ 	Cualitativa. 2 obs. Independ, pero consenso final	Biopsia y/o seguimiento cuando PET/TAC en desacuerdo	Sí

			Cambio estadio en 5 pacientes			
Afectación extralinfática	Moog 1998 (10)	38 LH 43 NH	De 42 lesiones con PET y TAC-se confirman 19 con GS 24 sólo PET- se confirman 15 con GS 7 sólo TAC-se confirman 2 con GS	Cualitativa. 2 obs. Independ; pero consenso final	Biopsia y/o seguimiento cuando PET/TAC en desacuerdo	Sí
Afectación Médula ósea	Carr 1998 (22)	12 LH 38 NH	PET+/ BP+:13p PET-/ BP-:26p PET +/- BP-:8p (4 puntos calientes lejos zona BP) PET-/ BP+:3p (2 LH no captadores FDG) Desacuerdo no explicado: 5p	Cualitativa. 3 obs. Independ.	Biopsia	?
<p><i>BP: biopsia; obs.:observadores; 1 : diferencia no significativa; 2: resultados de difícil interpretación; DC: diagnóstico convencional; Independ: lectura independiente; GS: Gold Standard; ?: no explicitado en trabajo original</i></p>						

ANEXO 5: PROPUESTA DE INDICACIONES PARA USO TUTELADO DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

1. Melanoma maligno recurrente
2. Cáncer colo-rectal recurrente, cuando se demuestra aumento de CEA
3. Nódulo Pulmonar Solitario: tras diagnóstico en TAC de lesión menor o igual a 4 cm
4. Cáncer de pulmón de células no pequeñas: localización de metástasis mediastínicas para estadiaje primario
5. Diferenciación de radionecrosis/recidiva en tumores del SNC
6. Epilepsias: localización del foco epileptógeno en epilepsias temporales refractarias

ABREVIATURAS

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

AHCPR: Agency for Health Care Policy and Research, Center for Practice and Technology Assessment, USA

AHFMR: Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Canadá

BCBSA : Blue Cross and Blue Shield Association. USA

BCBSA TEC

CEDIT : Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Francia

CAHTA/AATM: Catalan Agency for Technology Assessment. Agencia de Evaluación de Tecnologías Médicas

DC: diagnóstico convencional

EEG: Electro Encefalograma

FDG: Desoxi-glucosa marcada con 18-flúor

INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment (Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

M: metástasis a distancia

MBE: Medicina Basada en la Evidencia

N: adenopatías

NCCHTA: National Coordinating Centre for Health Technology Assessment. Reino Unido

OSTEBA: Servicio de Evaluación de Tecnologías del Gobierno Vasco

PET: tomografía por emisión de positrones

SFOSS: Medical Technology Section of the Swiss Federal Office of Social Security. Suiza

SMM: Escintimamografía

SPECT : single photon emission computed tomography SPECT/Tomografía por emisión de un único fotón

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RX: radiografía

UE: ultrasonografía endoscópica

VHA : Veterans Health Administration

VATAP: US Department of Veterans Affairs Technology Assessment Program.